

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-47272
(P2002-47272A)

(43)公開日 平成14年2月12日 (2002.2.12)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
C 0 7 D 211/28		C 0 7 D 211/28	4 C 0 5 4
A 6 1 K 31/445		A 6 1 K 31/445	4 C 0 6 3
31/4525		31/4525	4 C 0 8 6
31/453		31/453	
31/454		31/454	

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 93 頁) 最終頁に統く

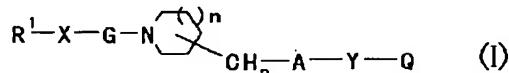
(21)出願番号	特願2000-225300(P2000-225300)	(71)出願人 000002831 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号
(22)出願日	平成12年7月26日(2000.7.26)	(72)発明者 三村 哲哉 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
		(72)発明者 川尻 慎一 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
		最終頁に統く

(54)【発明の名称】 ポリアミンアミド誘導体

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 脳梗塞発症後の遲発性神経細胞死を抑制し、老人性痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病などの後遺症を軽減せしめる化合物を提供する。

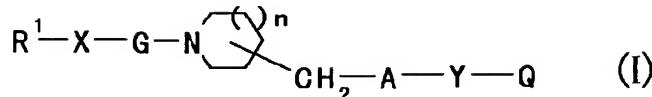
【解決手段】 各種置換基を有する一般式(I)



で示される化合物及びその塩、並びにそれらの溶媒和物。特に好ましい例として、N-シクロヘキシリメチル-N'—[1—(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]1,4-ブタンジアミンなどがある。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)



(式中、R¹は、アリール基、アリールカルボニル基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、複素環基、架橋環式炭化水素基、縮合多環式炭化水素基、アントラキノリル基、2, 3, 4, 6-テトラ-0-ベンジル-D-グルコピラノシリオキシナフチル基、アラルキルカルボニルアミノ基、アラルキルカルボニルアミノ基、複素環置換アルキルカルボニルアミノ基、複素環置換アルキルアミノカルボニル基を意味し、これらは、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基；アルコキシル基；ハロゲノアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル基；から選ばれる基を1個以上有してもよい。Xは、単結合、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基または单環性の複素環基を意味し、これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基；ハロゲノアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル基；から選ばれる基を1個以上有してもよい。Gは、カルボニル基またはスルフォニル基を意味する。nは、0または1から3の整数を意味する。Aは、NR²、酸素原子、イオウ原子または単結合を意味する(R²は、水素原子、アルキル基または水酸基を意味する。)。Yは、アルキレン基、アルキニレン基またはアルケニレン基を意味する。Qは、-NR³R⁴、-OR⁵または-SR⁵を意味する(R³及びR⁴は、各々独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アラルキル

【化1】

基、複素環基、複素環置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基または架橋環式炭化水素基を意味し、これらの基は、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシル基；ハロゲノアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；アミノアルキル基；シアノ基；カルバモイル基；アルキルチオ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアラルキル基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい複素環基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル置換アルキルアミノ基；からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい。また、R³及びR⁴は一緒になって、R³及びR⁴が結合している窒素原子と共に3員から7員の環を形成してもよく、形成した環には酸素原子又はイオウ原子を含んでもよい。さらに、形成した環には1個以上の置換基を有してもよく、これら環上の置換基が一緒になって環を形成し、-NR³R⁴全体として縮合環となつてもよい。R⁵は、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、複素環置換アルキル基、シクロアルキル置換アルキル基またはアラルキル基を意味し、これらは、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基；ハロゲノアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；アミノアルキル基；シアノ基；カルバモイル基；アルキルチオ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい複素環基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル置

換アルキルアミノ基；からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい。)で示される化合物及びその塩、並びにそれらの溶媒和物

【発明の詳細な説明】

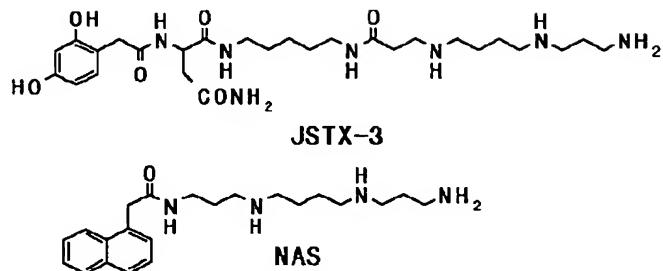
【発明の属する分野】本発明は、グルタメート受容体拮抗作用を有し、中でもカルシウム透過性AMPA(2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール)プロピオン酸)受容体に高い選択性を有するポリアミンアミド誘導体に関する。更に、これらポリアミンアミド誘導体、またはそれらの塩と、製薬学的に許容される担体からなる医薬組成物に関する。

【従来の技術】グルタミン酸は、中枢神経系における興奮性神経伝達物質であり、哺乳類の脳、脊髄などの中枢神経系、並びに甲殻類及び昆虫類などの神経筋接合部における興奮性伝達物質として知られており、運動、感覚などの生体の基本的な機能の維持ばかりではなく、記憶、学習、精神活動に関わっていると考えられているシナプス可塑性に関与している(川合述史ら、神經進歩、35巻、953-960頁(1991年))。グルタミン酸が脳内に過剰に放出されることにより、脳神経細胞死が引き起こされる。脳神経細胞壞死は、脳梗塞、癲癇、老人性痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病などに関与していると考えられており、グルタミン酸の過剰な放出から脳細胞を保護する薬剤の研究が盛んに行われている(松本昌泰ら、Geriatric Medicine、36巻、735-741頁(1998年))。また、網膜虚血時における網膜神経細胞壞死にもグルタミン酸の過剰放出が関与していることが示唆されており、眼科領域における薬剤の開発も期待されている(山本哲也、日眼会誌、103巻、567-568頁、1999年))。グルタミン酸の受容体は、電気生理学的、神經化学的に分類され、NMDA(N-メチル-D-アスパルテート)受容体、非-NMDA受容体(AMPA(2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾール)プロピオン酸)受容体及びカイネート受容体)、メタボトロピックグルタメート受容体の3グループに分類されている。これら受容体のサブユニットの分子構造は、遺伝子工学の進歩によって、明らかにされつつある。AMPA受容体は、カルシウム透過性と非透過性の2種類に大別される。AMPA受容体は、GluR1からGluR4の4種のサブユニット4ないし5個から構成されている。このうちGluR2がカルシウム透過性を決める因子であり、このサブユニットを含むAMPA受容体はカルシウム透過性を示さないことが明らかにされた(S. Heinemann et al., Science, 253, 1028-1031(1991))。一過性の脳虚血の後、数日を経て遅発性の神経細胞壞死が海馬、線条体背外側部に限局して起こる、いわゆる遅発性神経細胞死は、脳梗塞予後の空間記憶障害等の重篤な後遺症を引

き起こす。脳虚血に陥ると、細胞内にカルシウムイオンが一過性に流入するが、2時間程度で一度もとのレベルに戻ることが知られている。そして、24から72時間にかけて再びカルシウムイオン濃度が上昇する現象が起り、その結果、遅発性神経細胞死を引き起こすものと言われている。虚血直後に起こる神経細胞死は、NMDA受容体に由来するものと考えられている。海馬におけるカルシウムイオン濃度の上昇は2、3日経過して徐々に増加し、遅発性脳神経細胞死と対応している(川合述史ら、実験医学、11巻、197-203頁(1993年))。坪川ら(J. Neurophysiol., 74, 218-225(1995))は、スナネズミ海馬からのスライス標本を用いて、海馬CA1細胞のグルタミン酸受容体による電流変化を調べ、虚血後のCA1細胞ではシナプス後電流の持続時間がコントロールに比べて長くなり、この電流はNMDA受容体アンタゴニストによっては殆ど抑制されないカルシウムイオンの細胞内流入による電流成分をもつことを明らかにした。即ち、虚血後のCA1細胞ではカルシウムイオン透過性を持つ非NMDA型受容体が増加したことを示唆した。一方、AMPAやカイニン酸によって開くチャネル電流がクロ中毒に含まれるGSTX-3によって強力に阻害されることを見出した。このGSTX-3はAMPA受容体のカルシウムイオン透過性チャネルのみを特異的に阻害することが知られている(M. Keller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 6528-6532(1993))。また、虚血後のラットにおいて、非NMDA型グルタミン酸受容体サブユニット遺伝子の発現を調べると、カルシウムイオン透過性をなくすGluR2サブユニットの発現量が著明に低下し、その結果カルシウム透過性AMPA受容体が増加することが報告されている(D. E. Pellegrini-Giampietro et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 10499-10503(1992))。したがって、遅発性神経細胞死を抑制するためには、AMPA受容体を阻害することが必須と考えられる。しかしながら、AMPA受容体は脳細胞の生理的機能を調節する重要な機能を果たしており、完全に阻害することは副作用につながると考えられる。脳保護薬として多くの薬剤の臨床成績が報告され、例えばNMDA受容体拮抗作用を有する薬剤としてMK-801、非-NMDA受容体拮抗薬としてNBQXなどが報告されている。しかしながら、これらの薬剤は幻覚などの精神障害をきたしたり、水溶性の低さから腎臓における析出などの副作用のため、未だ医療の場に供されたものはないのが現状である。また、AMPA受容体のなかのカルシウム透過性AMPA受容体のみを遮断することが報告されたジョロウグモ毒(GSTX-3)や、この単純化化合物であるナフチルアセチルスペルミン(NAS)は、脳

移行性がなく、またNMDA受容体にも同等の遮断活性を有し、血圧に対する影響が強い化合物である。

【化2】

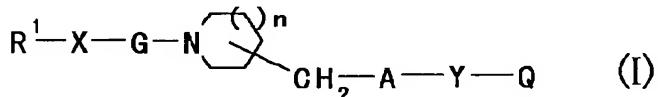


【発明が解決しようとする課題】脳梗塞発症後の遅発性神経細胞死を抑制し後遺症を軽減せしめ、かつ副作用のない安全で有効な化合物を提供する。

【課題を解決するための手段】本発明者等は、鋭意検討した結果、高選択性カルシウムイオン透過性AMP A受容体遮断活性を有し、さらに末梢投与で血圧に対する影響がなく有意な脳保護作用を示し、かつ水溶性が高く

点滴剤として使い易い、脳梗塞における遅発性脳細胞壞死を抑制することが可能な化合物を見出し、本発明を完成了。本発明化合物は、脳梗塞ばかりではなく、癲癇、老人性痴呆、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、などにおける脳神経細胞保護薬として用いることができる。即ち、一般式(I)

【化3】



(式中、 R^1 は、アリール基、アリールカルボニル基、アリールオキシ基、シクロアルキル基、複素環基、架橋環式炭化水素基、縮合多環式炭化水素基、アントラキノリル基、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシリオキシナフチル基、アラルキルカルボニルアミノ基、アラルキルカルボニルアミノアルキルカルボニルアミノ基、複素環置換アルキルカルボニルアミノ基、複素環置換アルキルアミノカルボニル基を意味し、これらは、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシル基；ハロゲノアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル基；から選ばれる基を1個以上有してもよい。Xは、単結合、アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基または単環性の複素環基を意味し、これらの基は、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシル基；ハロゲノアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアラルキル基；ハロゲン原

子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアラルキル基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル基；カルバモイルアルキル基；から選ばれる基を1個以上有してもよい。Gは、カルボニル基またはスルフォニル基を意味する。nは、0または1から3の整数を意味する。Aは、NR²、酸素原子、イオウ原子または単結合を意味する(R²は、水素原子、アルキル基または水酸基を意味する。)。Yは、アルキレン基、アルキニレン基またはアルケニレン基を意味する。Qは、-NR³R⁴、-OR⁵または-SR⁵を意味する(R³及びR⁴は、各々独立して、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アラルキル基、複素環基、複素環置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基または架橋環式炭化水素基を意味し、これらの基は、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシル基；ハロゲノアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；アミノアルキル基；シアノ基；カルバモイル基；アルキルチオ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアラルキル基；ハロゲン原子、水

酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい複素環基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル置換アルキルアミノ基；からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい。また、R³及びR⁴は一緒になって、R³及びR⁴が結合している窒素原子と共に3員から7員の環を形成してもよく、形成した環には酸素原子又はイオウ原子を含んでもよい。さらに、形成した環には1個以上の置換基を有してもよく、これら環上の置換基が一緒になって環を形成し、-NR³R⁴全体として縮合環となつてもよい。R⁵は、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基、複素環置換アルキル基、シクロアルキル置換アルキル基またはアラルキル基を意味し、これらは、ハロゲン原子；水酸基；アルキル基；アルコキシル基；ハロゲノアルキル基；アミノ基；アルキルアミノ基；アミノアルキル基；シアノ基；カルバモイル基；アルキルチオ基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいアリール基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい複素環基；ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシル基、ハロゲノアルキル基、アミノ基及びアルキルアミノ基からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよいシクロアルキル置換アルキルアミノ基；からなる群から選ばれる基を1個以上有してもよい。)。)で示される化合物及びその塩、並びにそれらの溶媒和物を提供するものである。また、本発明は、上記化合物及びその塩、並びにそれらの溶媒和物を有効成分とする、脳梗塞、癲癇、老人性痴呆、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病などにおける脳神経細胞死抑制剤を提供するものである。本願明細書で用いる用語を以下に解説する。アルキル基とは、炭素数1から6の直鎖状または分枝状のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、第三ブチル基をあげることができる。シクロアルキル基としては、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基をあげることができる。アルケニル基とは、炭素数が2から6の直鎖状または分枝状のアルケニル基であり、具体的にはビニル基、プロペニル基をあげることができ。アルキニル基とは、炭素数2から6の直鎖状または

分枝状のアルキニル基であり、具体的にはエチニル基、1-ブロピニル基、2-ブロピニル基をあげができる。アルキレン基とは、炭素数2から6の直鎖状または分枝状のアルキレン基であり、具体的にはプロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基をあげができる。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基、フェナントリル基などをあげることができ、これらは置換基を有してもよい。複素環基とは、窒素原子、酸素原子及びイオウ原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する5から6員環の複素環及び該複素環がベンゼン環と縮合した2環性の複素環から導かれる基をいい、具体的にはピリジル基、チアゾイル基、ベンズチアゾイル基、イミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、オキサゾリル基、ベンズオキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリミジル基、インドリル基、ピラジル基、トリアジニル基、ピラゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、チエノ基、フリル基をあげことができる。アラルキル基とは、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基等のアリール基に炭素数1から5のアルキレン基が結合した基であり、具体的にはベンジル基、フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基をあげることができ、これらはアリール基部分に置換基を有してもよい。複素環置換アルキル基とは、窒素原子、酸素原子、もしくはイオウ原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する複素環基が炭素数1から4のアルキレン基に結合した基を意味し、具体的にはピリジルメチル基、ピリジルエチル基、チアゾイルメチル基、チアゾリルエチル基、ベンズチアゾリルメチル基、ベンズチアゾリルエチル基、イミダゾリルメチル基、イミダゾリルエチル基、ベンズイミダゾリルメチル基、ベンズイミダゾリルエチル基、オキサゾリルメチル基、オキサゾリルエチル基、ベンズオキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルメチル基、イソオキサゾリルエチル基、ピリミジルエチル基、インドリルメチル基、インドリルエチル基、ピラジルメチル基、トリアジニルメチル基、トリアジニルエチル基、ピラゾリルメチル基、ピラゾリルエチル基、キノリルメチル基、キノリルエチル基、イソキノリルメチル基、イソキノリルエチル基、チエノメチル基、チエノエチル基、フリルメチル基、フリルエチル基などをあげることができ、これらは複素環基部分に置換基を有してもよい。縮合多環式炭化水素基とは、飽和又は不飽和の炭化水素環が複数縮合した環から導かれる基を意味し、例えば、フルオレニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基等が挙げられる。架橋式炭化水素としては、例えば、アマンタン、ノルボルナン等から導かれる基をあげることができる。アシル基とは、炭素数1から8のアシル基であり、具体的にはホルミル基、アセチル基、プロパノイル基をあげができる。R³及び

R^4 の定義において、「 R^3 及び R^4 は一緒になって、 R^3 及び R^4 が結合している窒素原子と共に3員から7員の環を形成してもよく、形成した環には酸素原子又はイオウ原子を含んでもよい。」とは、具体的には、アジリジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ホモピペリジン環、モルフォリン環、チオモルフォリン環、ピペラジン環、ホモピペラジン環等を意味する。また、これらの環の置換基としては、ハログン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシリル基、低級アシリルオキシ基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、アリールスルフオニル基、アリールスルフィニル基、スルファモイル基、モノ低級アルキル置換スルファモイル基、ジ低級アルキル置換スルファモイル基、カルバモイル基、モノ低級アルキル置換カルバモイル基、ジ低級アルキル置換カルバモイル基、アミノ基、モノ低級アルキル置換アミノ基、ジ低級アルキル置換アミノ基、低級アシリルアミノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基ペルフロロ低級アルキル基、ペルフロロ低級シクロアルキル基、イミダゾリル基等をあげることができる。 R^3 及び R^4 の定義において、「さらに、形成した環には1個以上の置換基を有してもよく、これら環上の置換基が一緒になって環を形成し、 $-NR^3R^4$ 全体として縮合環となつてもよい。」とは、上記で述べた環上の2個の置換基が一緒になって、その置換基が結合している環構成原子と共に、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、シクロヘキサン環、シクロペンタン環、シクロブタン環、シクロプロパン環等を形成し、 R^3 及び R^4 が形成した環と共に $-NR^3R^4$ 全体として2環性の縮合環を形成したものという。一般式(I)の化合物は、常法により、無機酸(塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸など)、有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸など)と処理することにより、製薬上許容し得る塩とすることができます、さらには水和物等の溶媒和物ともなり得る。本発明の化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、及び個々のジアステレオマー等の光学あるいは幾何異性体及びそれらの混合物の全てを包含するものである。以下に一般式(I)中の各置換基のうち、好ましいものを挙げる。 R^1 は、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよい複素環基が好ましい。 G は、カルボニル基が好ましい。 A は、 NR^2 が好ましく、 R^2 としては水素原子が好ましい。 Q の NR^3R^4 としては、 R^3 または R^4 の一方が水素原子で、他方が置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基が好ましい。 Q の

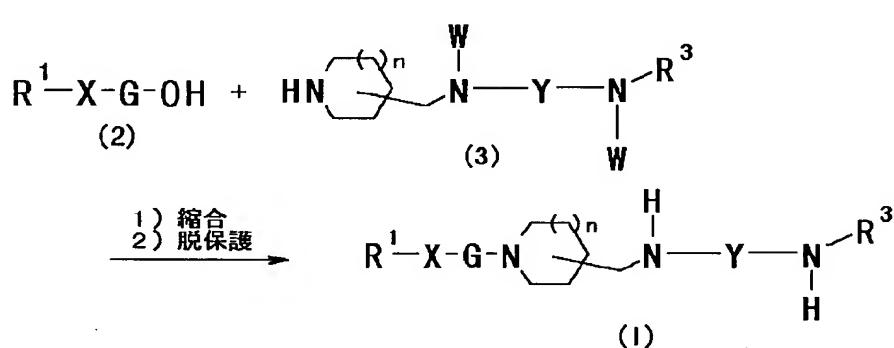
OR^5 または SR^5 の R^5 としては、置換基を有してもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基が好ましい。本発明化合物のうち、特に好ましい例としては以下の化合物をあげることができる。 $N-$ シクロヘキシルメチル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ [1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピロリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ [1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ [1-(アダマンタン-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(シクロヘキシルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ [1-(アダマンタン-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(1-ナフチルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ シクロヘキシルメチル-N'-(1-(α -フェニルシクロペンチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ [1-[ビス(4-ヒドロキシフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(シクロヘキシルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ シクロヘキシルメチル-N'-(1-(α -シクロヘキシルフェニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ シクロヘキシルメチル-N'-(1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ シクロヘキシルメチル-N'-(1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)イソバーリル]ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ シクロヘキシルメチル-N'-(1-(ペントフルオロフェニルスルfonyl)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ [1-(6-クロロナフタレン-2-イルスルfonyl)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(シクロヘキシルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ シクロプロピルメチル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ [1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(プロピル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ シクロヘキシルメチル-N'-(1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ シクロヘキシル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ シクロヘキシル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン、 $N-$ [1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2-ナフチルメチル)-1,4-ブタン

ジアミン、N- [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' - (1-ナフチルメチル) -1, 4-ブタンジアミン、N-ベンジル-N' - [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン、N- (4-クロロベンジル) -N' - [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン、N- [1- (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' -イソプロピル-1, 4-ブタンジアミン、N- [1- [N- (1-ナフチルアセチル) -L-アスペラギニル] ピペリジン-4-イルメチル] -N' -イソプロピル-1, 4-ブタンジアミン、N- [1- (2, 3-ジフェニルプロピオニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' -イソプロピル-1, 4-ブタンジアミン、N- [1- (2, 3-ジフェニルプロピオニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' -ブロビル-1, 4-ブタンジアミン、N- [1- (2, 3-ジフェニルプロピオニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' -エチル-1, 4-ブタンジアミン、N- [1- (2, 3-ジフェニルプロピオニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' -イソプチル-1, 4-ブタンジアミン、N- [1- (2, 3-ジフェニルプロピオニル)

ニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' - プロパルギル-1, 4-ブタンジアミン、N-アリル-N' - [1 - (2, 3-ジフェニルプロピオニル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン、N-シクロヘキシルメチル-N' - [1 - (ダンシル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン、N-シクロヘキシルメチル-N' - [1 - [6 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシリオキシ) -1-ナフチルアセチル] ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン、N - [1 - (ダンシル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' - (ピペリジン-2-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン、N - [1 - (ダンシル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' - (ピロリジン-2-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン、N - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' - (2-ピリジルメチル) -1, 4-ブタンジアミン。本発明化合物(I)は、例えば以下に示す製造法1から8に従って製造することができる。

製造法 1

【化4】



[式中、R¹、X、G、n、Y、R³は、前記と同じものを示す。Wは一般に用いられる窒素原子の保護基であり、例えば第三級ブトキシカルボニル基（Boc基）、ベンジルオキシカルボニル基（Z基）、ベンジル基（Bn基）、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基（Fmoc基）等があげられる。]

すなわち、化合物(2)と化合物(3)を縮合せしめアミド化し、保護基(W)を脱離させ、本発明化合物

(1) が製造される。化合物 (2) と化合物 (3) の縮合反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどの有機溶媒中、好ましくはジクロロメタン中で、縮合剤として例えばN, N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、1, 1' -カルボニルイミダゾール、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N' -

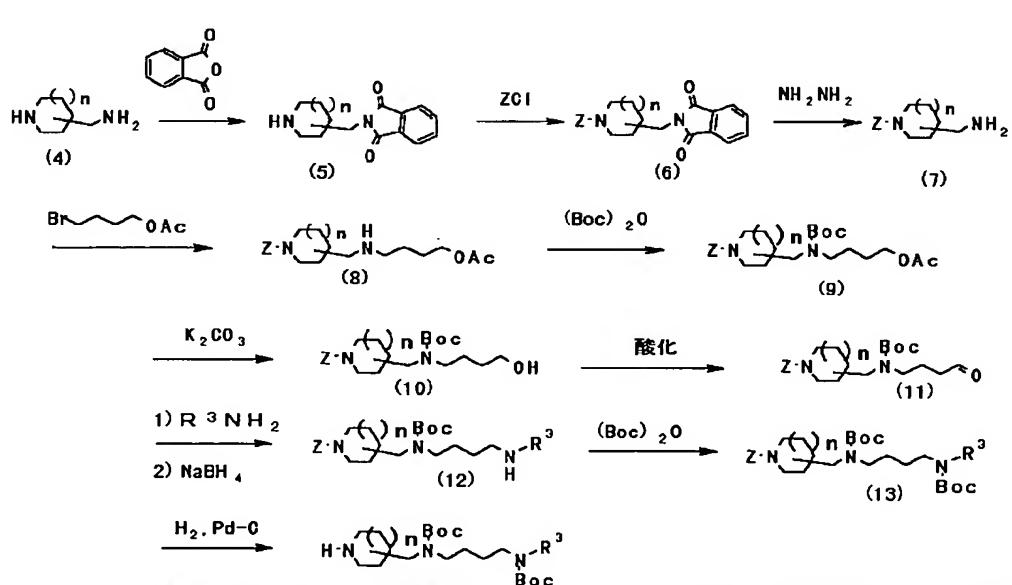
(一般式 (I) 中、A が NH₂ の場合) エチルカルボン酸アミド塩基触媒としてソトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)フォスファニウム ヘキサフルオロ fosfateなどを用い、必要ならば 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどの反応促進剤を加え、塩基触媒としてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの有機塩基触媒、あるいは水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基を用いて行われる。その反応条件は、0℃から100℃で1から48時間、好ましくは10℃から30℃で1から24時間攪拌すればよい。縮合体(3)の保護基(W)を、公知の方法で脱離させ、化合物(I)を得ることができる。例えば、Boc 基の場合、塩酸あるいはトリフルオロ酢酸を、また Z 基の場合はパラジウム触媒存在下に接触水素還元することにより化合物(I)を得ることができる。別法として、化合物(2)を、酸ハライド(R¹-X-G-C)

1) とし、化合物(3)と反応させることによっても、化合物(I)を得ることができる。酸ハライド化する方法として、例えば、塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リンなどの無機ハロゲン化剤あるいはオキサリルクロリド等の有機ハロゲン化剤を用い、必要ならば溶媒として例えばジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、ジオキサンなどを用い、反応温度としては0℃から200℃で1時間から24時間、好ましくは20℃から100℃で1時間から6時間攪拌すればよい。酸ハライドと化合物

(3)との反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジオキサン、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、あるいはカ性ソーダ、炭酸カリウム等の無機塩基を用いて行うことができる。あるいは、化合物(2)を活性エステルに変換し、化合物(3)と反応させることによっても、化合物(I)を得ることができる。例えば、N-ヒドロキシクシンイミド、クロロギ酸エステル、ペンタフルオロフェノール、4-ニトロフェノールなどを化合物(2)と縮合させ、活性エステル化する。この反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジオキサン、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、縮合剤、例えばN, N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド、

1, 1' -カルボニルイミダゾール、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロfosfateなどを用い、必要ならば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどの反応促進剤を加え、塩基触媒としてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの有機塩基触媒あるいは水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基を用いて行われる。その反応条件は、0℃から100℃で1から48時間、好ましくは10℃から30℃で1から24時間攪拌すればよい。次に得られた活性エステルを化合物(3)と反応させ、化合物(I)を得ることができる。この反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジオキサン、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、必要ならば塩基触媒としてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの有機塩基触媒、あるいは水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基を用いて行われる。反応温度0℃から100℃で1時間から48時間まで、好ましくは10℃から50℃で1時間から6時間攪拌すればよい。上記製造法1において、化合物(3)は、例えば以下の様に合成することができる。

【化5】



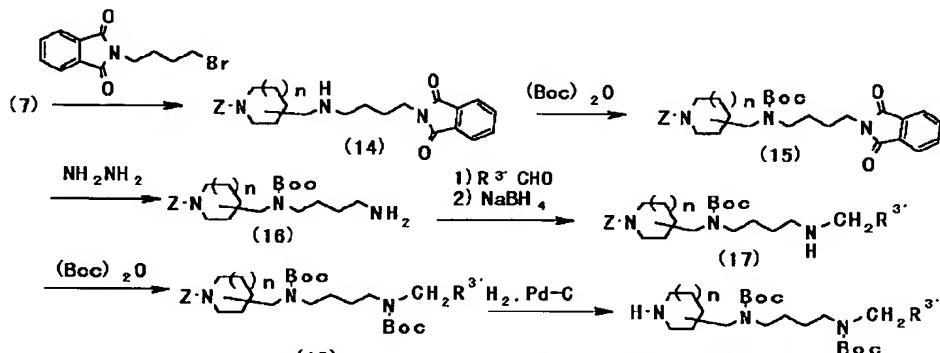
[化合物(3)のうち、保護基(W)がBoc基の場合。式中、n、R³は、前記と同じものを示す。] すなわち、公知の方法を用い以下の様に、(3)を合成した。まず、ジアミン(4)の一級アミン部分をフタルイミド化し、化合物(5)とする。化合物(5)のアミノ基をZ基で保護し、化合物(6)を得る。化合物

(6)にヒドラジンを反応せしめ、化合物(7)とする。化合物(7)に、4-ブロモブチルアセテートを反応せしめ、化合物(8)とする。化合物(8)のアミノ基をBoc基で保護し、化合物(9)とする。化合物(9)に炭酸カリウムを反応させ、アルコール体(10)とする。化合物(10)を公知の酸化反応にかけ、

アルデヒド体（11）とする。酸化反応としては例えば、塩化オキサリル、ジメチルスルホキシドを用いる方法（スワン酸化）、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等のクロム酸系酸化を用いる方法、テトラ-*n*-プロピルアンモニウム パールテネート、N-メチルモルフォリン-N-オキシドを用いる方法、2, 2, 6, 6-テトラメチルペリエン-N-オキシド及び次亜塩素酸ソーダあるいは、亜臭素酸ソーダ等を用

いる方法などがあげられる。化合物（11）にアミン (R^3NH_2) を縮合させ、イミンとした後、還元剤により還元し、化合物（12）を得る。化合物（12）のアミノ基をBoc基で保護し、化合物（13）を得る。化合物（13）のZ基を、パラジウム触媒存在下、接触水素還元で脱離し化合物（3）を得る。あるいは、下記の製造法により、化合物（3'）を製造する。

【化6】



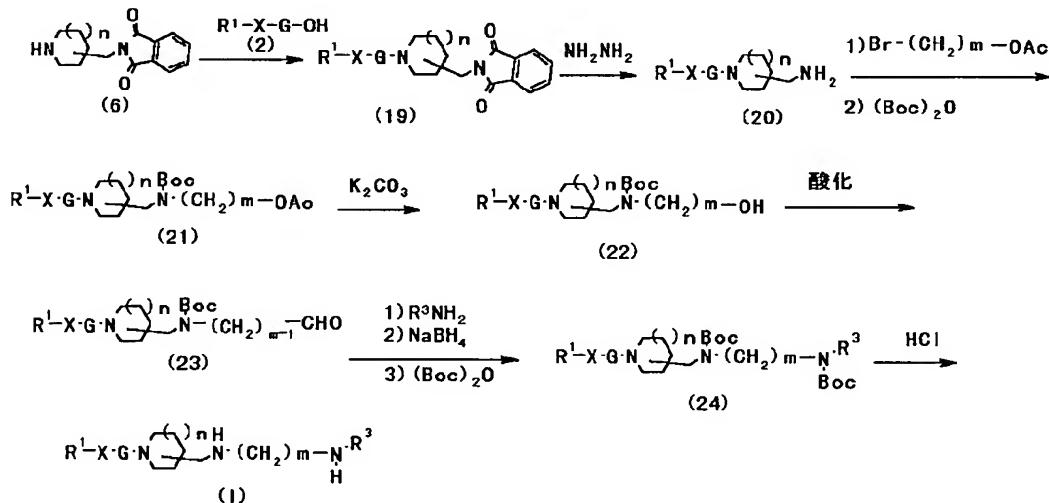
[式中、化合物（3'）とは、化合物（3）のうち、 R^3 の窒素原子との結合部分がメチレンであるもの、すなわち $CH_2R^{3'} = R^3$ の場合を意味する。]

化合物（7）にN-(4-ブロモブチル)フタルイミドを反応させ、化合物（14）とする。化合物（14）のアミノ基をBoc基で保護し化合物（15）とし、ヒドラジンでフタルイミド基を脱離させ、化合物（16）と

する。化合物（18）にアルデヒド ($R^{3'}CHO$) を還元的に反応させ、化合物（17）を得る。化合物（17）のアミノ基をBoc基で保護し、化合物（18）とする。化合物（18）のZ基を接触水素還元で脱離させ化合物（3'）を得る。

製造法2

【化7】



(一般式 (1) 中、AがNH₂、 0がNR³、Yが(CH₂)_mの場合)

[式中、 R^1 、X、G、 R^3 、nは前記と同じものを意味する。mは2から5の整数を意味する。]

すなわち、化合物（6）に化合物（2）を縮合させ、化合物（19）とする。この時、縮合方法は前記と同様であり、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、クロロホルム、1, 2-ジ

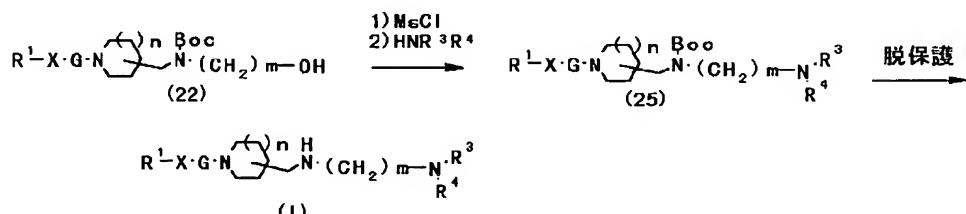
クロロエタンなどの有機溶媒中、好ましくはジクロロメタン中で、縮合剤として例えばN, N'-ジシクロヘキシカルボジイミド、1, 1'-カルボニルイミダゾール、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド 塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウム ヘキサフルオロフェニル等を用い、必要な

らば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどの反応促進剤を加え、塩基触媒としてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基を用いて行われる。その反応条件は、0℃から100℃で1から48時間、好ましくは10℃から30℃で1から24時間攪拌すればよい。あるいは、化合物(2)を、酸ハライドとし、化合物(6)と反応させることによっても、化合物(19)を得ることができる。酸ハライド化する方法として、例えば、塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リンなどの無機ハロゲン化剤、またはオキサリルクロリド等の有機ハロゲン化剤を用い、必要ならば溶媒として例えばジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、ジオキサンなどを用い、反応温度としては0℃から200℃で1時間から24時間、好ましくは20℃から100℃で1時間から6時間攪拌すればよい。酸ハライドと化合物(3)との反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジオキサン、アセトニトリル、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、あるいはカ性ソーダ、炭酸カリウム等の無機塩基を用いて行うことができる。また、化合物(2)を活性エステルに変換し、化合物(6)と反応させることによっても、化合物(19)を得ることができる。例えば、N-ヒドロキシスルシンイミド、ペントフルオロフェノール、クロロギ酸エステル、4-ニトロフェノールなどを化合物(2)と縮合させ、活性エステル化する。この反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジオキサン、アセトニトリル、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、縮合剤、例えばN,N'

ージシクロヘキシカルボジイミド、1,1'-カルボニルイミダゾール、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロfosfateなどを用い、必要ならば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジンなどの反応促進剤を加え、塩基触媒としてトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどの有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基を用いて行われる。その反応条件は、0℃から100℃で1から48時間、好ましくは10℃から30℃で1から24時間攪拌すればよい。次に得られた活性エステルを化合物(6)と反応させ、化合物(19)を得ることができる。この反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、クロロホルム、ジオキサン、アセトニトリル、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、反応温度0℃から100℃で1時間から48時間まで、好ましくは10℃から50℃で1時間から6時間攪拌すればよい。得られた化合物(19)をエタノール中でヒドライジンと反応させ、アミン体(20)とする。化合物(20)にω-ブロモアルキレンアセテートを炭酸カリウム、フッ化カリウムーセライト(アルドリッヂ社製)等の塩基存在下に反応させ、次にアミン部分をBoc化し化合物(21)とする。化合物(21)を炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基存在下に加水分解し、アルコール体(22)とし、上記と同様な酸化反応により、アルデヒド体(23)を得る。化合物(23)にアミン(R^3NH_2)を還元的に反応させ、生成したアミン部分をBoc化し化合物(24)を得る。化合物(24)を塩酸、またはトリフルオロ酢酸で脱保護し、化合物(I)を得る。

製造法3

【化8】



(一般式(I)中、
AがNH、Yが(CH₂)_m
gがN R³ R⁴の場合)

[式中、R¹、X、G、n、R³、R⁴、mは、前述のもとの同じ。]

すなわち、化合物(22)にスルフォニルクロリド類、例えばメタンスルfonylクロリドを反応させ、スルフォネートとする。この反応は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチ

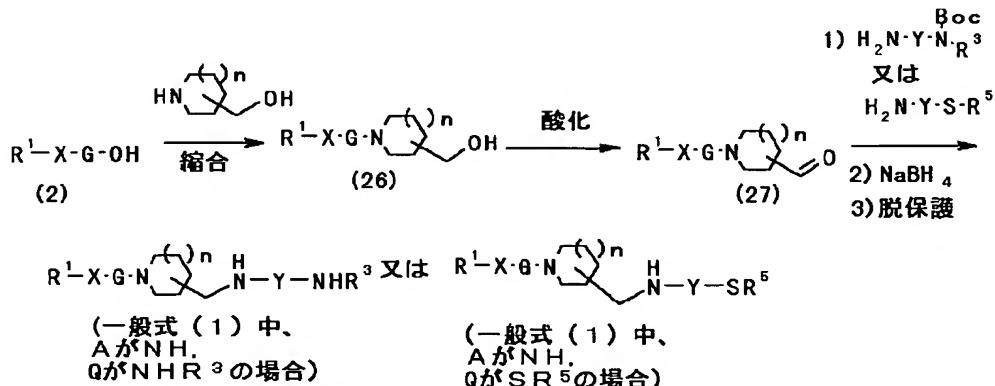
ルエーテル、アセトニトリル、1,2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、またはカ性ソーダ、炭酸カリウム等の無機塩基存在下で、0℃～100℃で1時間～24時間、好ましくは10℃～50℃で1時間～6時間攪拌すればよい。次に、アミン(HNR³R⁴)

と反応させ、化合物（25）を得る。この反応は、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン等の不活性溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩基、またはカ性ソーダ、炭酸カリウム等の無機塩基存在下で、

0℃～100℃で1時間～24時間、好ましくは10℃～50℃で1時間～6時間攪拌すればよい。化合物（25）のBoc基を前述と同様にして塩酸、またはトリフルオロ酢酸で脱離させ、化合物（I）を得る。

製造法4

【化9】

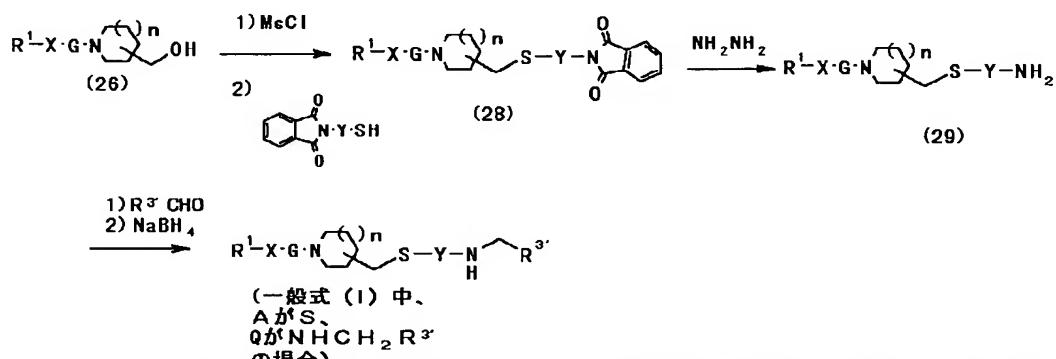


[式中、R¹、X、G、n、Y、R³、R⁵は前記と同じものを示す。]
すなわち、化合物（2）にアミノアルコールを縮合させ、化合物（26）とする。この縮合反応条件は前記と同様である。次に、化合物（26）のアルコール部分を酸化し、アルデヒド体（27）とする。この酸化反応

は、前記と同様である。化合物（27）にアミンを還元的に反応させた後、必要ならばBoc基を前記と同様の反応条件で脱保護し、化合物（I）を得る。

製造法5

【化10】



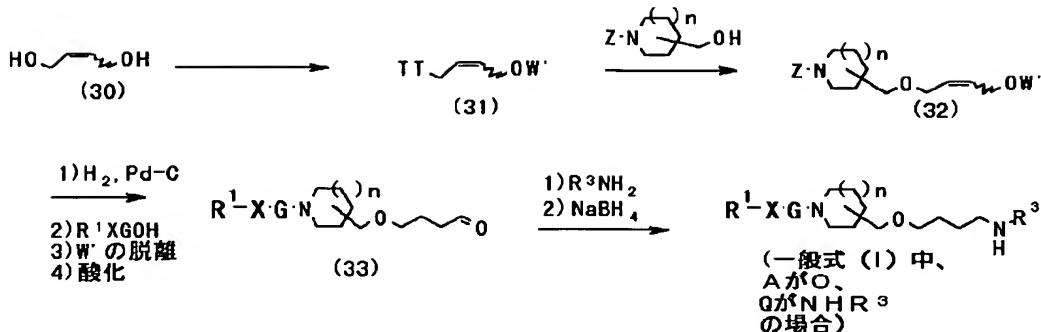
[R¹、X、G、n、Y、R³は、前述のものと同じ。]

すなわち、化合物（26）を前記の方法と同様に、例えばメシル化した後、チオールと反応させ、化合物（28）を得る。チオールとの反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の有機塩基、あるいは水素化ナトリウム、カ性ソーダ、炭酸カリ

ウム等の無機塩基存在下で行う。反応温度は、0℃から100℃、反応時間は、0.5時間～24時間で行い、好ましくは10℃～50℃、1時間から10時間で反応を行う。化合物（28）に前記と同様にヒドラジンを反応させ、化合物（29）とする。化合物（29）に前述と同様にして還元的にアルキル化し、化合物（I）を得る。

製造法6

【化11】



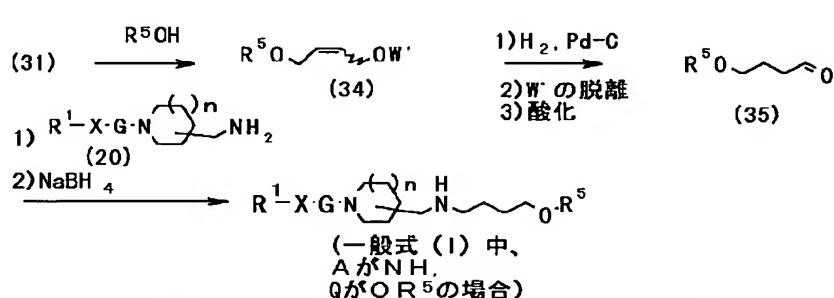
[R¹、X、G、n、R³は前記のものと同様である。
W'は、水酸基の保護基、TTは、ハロゲン、またはスルフォネート基を意味する。]

すなわち、ジオール体（30）より既知の方法で化合物（31）とする。水酸基の保護基（W'）としては、例えばTB DPS基（t-ブチルジフェニルシリル基）、TMS基（トリメチルシリル基）、TBDMS基（t-ブチルジメチルシリル基）等のシリル基、ベンジル基等のエーテル基、テトラヒドロピラニル基などの一般に用いられる水酸基の保護基が用いられる。TTは一般に用いられる脱離基を意味し、たとえばハロゲン、トシレート、メシレートなどがあげられる。化合物（31）から化合物（32）とする反応は、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン、ジエチルエーテル等の不活性溶媒中、塩基として水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、ピリジン、N-

メチルモルホリン、トリエチルアミン等の有機塩基、または水素化ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基を用いて行えればよい。次に、化合物（32）の不飽和結合を接触水素還元するとともに、Z基を脱離させ、化合物（2、R¹XGOH）を前記と同様の方法で縮合させる。次に、保護基（W'）がシリル基類の場合、TBAF（テトラブチルアンモニウムフルオリド）を用いて、あるいは保護基がベンジルエーテル基の場合は接触水素還元により、またテトラヒドロピラニル基の場合は塩酸、またはトシリ酸で脱離した後、前記と同様に酸化し、化合物（33）を得る。化合物（33）にアミン（R³NH₂）を還元的に前記と同様に反応させ、化合物（I）を得る。

製造法7

【化12】



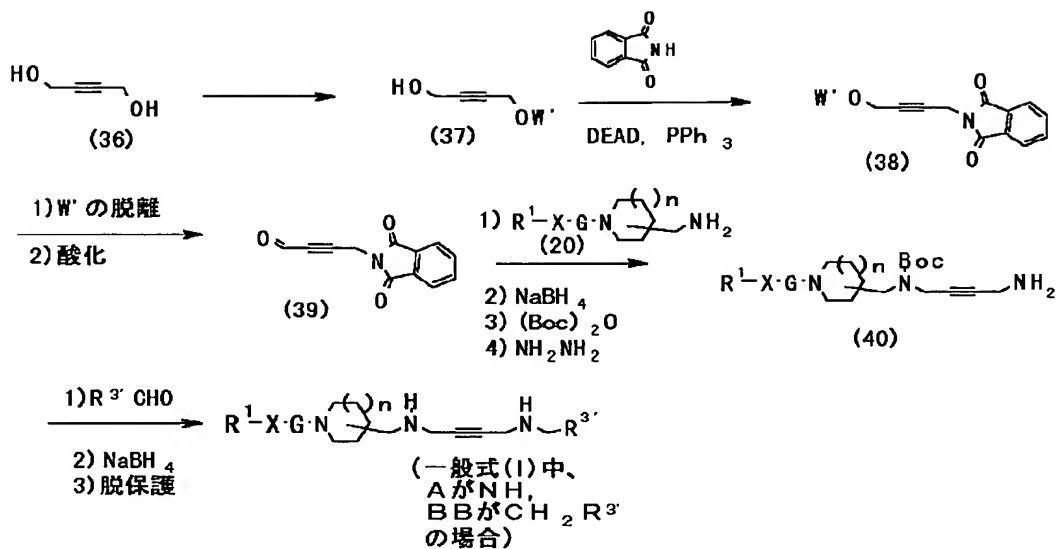
[R¹、X、G、n、R⁵、W'は前記と同じものを意味する。]

すなわち、化合物（31）に塩基存在下、アルコール体（R⁵OH）を反応させ、化合物（34）を得る。反応は、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム等の塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサン等の不活性溶媒中で行う。反応温度は-78℃～100℃、反応時間は1時間から48時間で、好ましくは-6

0℃～60℃で、1時間から24時間攪拌すればよい。化合物（34）の不飽和結合を接触水素還元し、保護基（W'）を前記と同様に脱離させ、つぎにアルデヒドに酸化し、化合物（35）を得る。化合物（35）に前記と同様に還元的に化合物（20）を反応させ、化合物（I）を得る。

製造法8

【化13】



[式中、R¹、X、G、n、R^{3'}、W'は前述と同じものを意味する。]

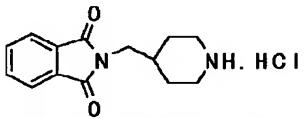
すなわち、2-ブチニル-1,4-ジオール(36)を前記と同様に既知の方法に従って保護基(W')で保護し、化合物(37)とする。化合物(37)にフタルイミドを反応させ化合物(38)を得る。この場合、ジエチルアゾカルボキシレート及びトリフェニルfosフィンを用いる光延反応を用いるのが好ましい。あるいは、化合物(37)の水酸基を公知の方法でハロゲン化、またはスルフォネート化した後、水素化ナトリウム、ブチルリチウムなどの塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で反応を行い、化合物(38)を得ることもできる。化合物(38)の保護基(W')を脱離し、前述の方法と同様にして酸化し、アルデヒド体(39)とする。次に、化合物(39)に化合物(20)を前記と同様に還元的に反応させ、化合物(40)を得る。化合物(40)にアルデヒド(R^{3'}CHO)を還元的に反応させ、化合物(I)を得る。前記製造法1から8によって得られる本発明の化合物は、ラセミ体及び光学活性体のいずれも含まれる。また、本発明の化合物(I)は、前述のような有機酸、あるいは無機酸の塩として、あるいは水和物等の溶媒和物として単離されることがあるが、これはいずれも本発明に含まれる。本発明の化合物(I)は、高選択性的カルシウム透過性AMP A受容体遮断活性を有し、かつ水溶性が高く点滴剤として使用可能であり、さらに末梢投与で血圧に対する影響がなく有意な脳保護作用をし、脳梗塞、癲癇、老人性痴呆、アルツハイマー病、ハンチングトン舞蹈病、パーキンソン病などに対する脳神経細胞保護薬、および網膜神経細胞保護薬として有用である。本発明の医薬組成物は、本発明化合物およびその医薬上許容される塩類の任意のものと、医薬上許容されるキャリアー、アジュバントまたは

賦形剤等を含有することができる。本発明に使用し得るキャリアー、アジュバントまたは賦形剤には、イオン交換物質、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンのような血清タンパク、りん酸塩のような緩衝物質、グリシン、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、硫酸プロタミン、りん酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩のような電解質塩類、コロイドシリカ、トリ珪酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース性物質、ポリエチレングリコール、カルボメトキシメチルセルロースナトリウムポリアクリレート、ロウ、ポリエチレングリコール等があげられるが、これらに限定されるものではない。本発明化合物は公知の製剤技術により所望の剤型（例えば錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の固形製剤や溶液剤、シロップ剤、油性ないし水性の懸濁液など）として経口的または非経口的（静脈内、皮下、皮内、筋肉内、髄液内、くも膜下、頭蓋内注射または注入）に投与することができる。本発明化合物の投与量は、投与法、症状、投与期間等によって異なるが、一般的には静脈投与の場合、成人一日あたり0.001～1.00mgの範囲が好適である。

【実施例】以下、参考例、実施例および試験例をあげて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。本参考例、および実施例の記載中、下記略語を使用する。

Boc₂O：ジ-1-ブチルジカルボネート
ZCl：クロロギ酸ベンジル
Et₃N：トリエチルアミン
CH₂C₁₂：塩化メチレン
THF：テトラヒドロフラン
DMF：ジメチルホルムアミド
DMSO：ジメチルスルホキシド
EtOH：エタノール

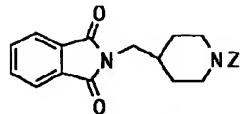
MeOH: メタノール
 DMAP: 4-ジメチルアミノピリジン
 DEAD: ジエチル アゾジカルボネート
 PPh₃: トリフェニルfosfin
 EDC: 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
 HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
 NMM: N-メチルモルフォリン
 Pd-C: パラジウム 炭素
 TFA: トリフルオロ酢酸
 CDI: カルボニルジイミダゾール
 NaBH₄: 水素化ホウ素ナトリウム
 AcEt: 酢酸エチル
 LiBH₄: 水素化ホウ素リチウム
 LiAlH₄: 水素化リチウムアルミニウム
 Na₂SO₄: 硫酸ナトリウム
 MgSO₄: 硫酸マグネシウム
 NaHCO₃: 炭酸水素ナトリウム
 TBDPSCl: t-ブチルジフェニルシリルクロリド
 TBDMSCl: t-ブチルジメチルシリルクロリド
 TMSCl: トリメチルシリルクロリド
 次に、本発明を参考例、および実施例をあげてさらに説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。
参考例1
 N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミンの合成
 i) N-(ピペリジン-4-イルメチル)フタルイミド 塩酸塩
【化14】



4-(アミノメチル)ピペリジン(30 g, 0. 26 mol)、無水フタル酸(38. 95 g, 0. 26 mol)を混合し徐々に加熱しながら攪拌した。170°Cまで昇温し1時間攪拌し、均一の溶液を得た。冷却し、1規定塩酸-エタノール溶液(300 ml)を加え加熱溶解させた後、室温で放置し析出晶を濾取し、表題化合物を64. 0 g (86. 7%) 得た。

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.4-1.6(m, 2H), 1.9(m, 2H), 2.1(m, 1H), 3.4(m, 2H), 3.5-3.7(m, 4H), 7.7-7.9(m, 4H)。
 融点 243-245°C

i) N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]フタルイミド
【化15】



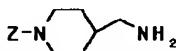
i) で得た化合物(116. 9 g, 0. 42 mol)を、CH₂Cl₂(1リットル)及び飽和重炭酸ナトリウム(1リットル)水溶液の混合溶媒中に溶解し、激しく攪拌しながらZnCl₂(78. 0 g, 0. 46 mol)のCH₂Cl₂(300 ml)溶液を1時間で滴下した。その後2時間攪拌した後、有機層を減圧濃縮した。残渣を放置し析出晶を濾取し、表題化合物を144. 6 g (91. 8%) 得た。

融点 60-62°C。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.2-1.3(m, 2H), 1.6-1.7(m, 2H), 2.0(m, 1H), 2.7-2.8(m, 2H), 3.59(d, J=7.3Hz, 2H), 4.1-4.3(m, 2H), 5.11(s, 2H), 7.2-7.4(m, 5H), 7.7(m, 2H), 7.9(m, 2H)。

i) 4-アミノメチル-N-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン

【化16】

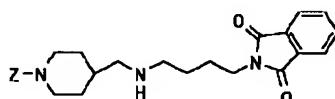


i) で得た化合物(30. 0 g, 0. 79 mol)をEtOH(500 ml)に溶解し、ヒドラジン-一水和物(7. 94 g, 0. 16 mol)を加え80°Cで3時間攪拌した。冷却後、析出物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣にクロロホルムを加え不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、黄褐色油状物として表題化合物を73. 3 g (77%) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.5(m, 1H), 1.7-1.8(m, 2H), 1.9-2.0(m, 2H), 2.60(d, J=6.4Hz, 2H), 2.7-2.9(m, 2H), 4.2(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.2-7.4(m, 5H)。

i) N-[4-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチルアミノ]ブチル]フタルイミド

【化17】



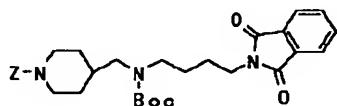
i) で得た化合物(10. 0 g, 40. 3 mmol)をアセトニトリル(500 ml)中に溶解し、N-(4-ブロモブチル)フタルイミド(11. 4 g, 40. 3 mmol)、50%フッ化カリウム-セライト(アルドリッヂ社製)(10 g)を加え60°Cで3日間攪拌した。冷却後、セライトを濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=20/1)で精製し、無色油状物として表題化合物を10. 1 g (55. 7%) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.0-1.2(m, 2H), 1.5-1.8(m, 7

H), 2.51(d, J=6.4Hz, 2H), 2.67(t, J=7.3Hz, 2H), 2.7-2.8(m, 2H), 3.70(t, J=7.3Hz, 2H), 4.1-4.3(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H), 7.82(d, J=3.4Hz, 2H), 7.84(d, J=3.4Hz, 2H).

v) N-[4-[N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ブチル]フタルイミド

【化18】

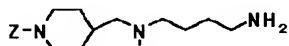


i v) 得た化合物(10.1g, 0.23mol)をCH₂C₁₂(100ml)中に溶解し、(Boc)₂O(5.94g, 0.27mol)を加え6時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=20/1)で精製し、無色油状物として表題化合物を11.6g(93%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.0-1.2(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.5-1.8(m, 7H), 2.7(m, 2H), 3.0-3.3(m, 4H), 3.70(t, J=7.3Hz, 2H), 4.1-4.3(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H), 7.7(m, 2H), 7.8(m, 2H).

v i) 4-[N-(4-アミノブチル)-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン

【化19】

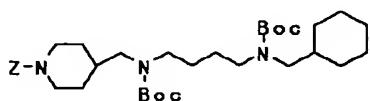


v) 得た化合物(5.03g, 9.1mmol)をEtOH(30ml)に溶解し、ヒドラジン一水和物(0.59g, 18.2mmol)を加え60℃で1時間攪拌した。冷却後、溶媒を減圧濃縮し、残渣にCHCl₃を加え不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、黄色油状物として表題化合物を3.73g(97.7%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.0-1.2(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.5-1.8(m, 7H), 2.7-3.5(m, 8H), 4.1-4.3(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H).

v i i) N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシルメチル-1,4-ブタンジアミン

【化20】



v i) 得た化合物(3.73g, 8.9mmol)をCH₂C₁₂(20ml)に溶解し、シクロヘキサンカル

ボキシアルデヒド(1.0g, 8.9mmol)を加え1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣にMeOH(20ml)を加え、NaBH₄(0.51g, 13.3mmol)を加え3時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃で抽出し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。MgSO₄で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=20/1)で精製し、無色油状物を2.23g得た。本油状物をCH₂C₁₂(20ml)に溶解し、(Boc)₂O(1.42g, 6.5mmol)、Et₃N(0.65g, 6.5mmol)を加え16時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt/t-ヘキサン=1/2)で精製し、無色油状物として表題化合物を2.38g(43.5%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.44(m, 18H), 1.0-1.8(m, 20H), 2.8-3.3(m, 10H), 4.1-4.3(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H).

v i i i) N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン

【化21】



v i i) 得た化合物(2.38g, 3.86mmol)をMeOH(20ml)中に溶解し、10%Pd-C(0.20g)を加え水素気流下3日間攪拌した。パラジウム触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物を1.79g(99%)得た。

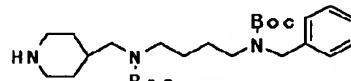
¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.44(s, 18H), 1.0-1.9(m, 20H), 2.8-3.2(m, 10H), 3.5(m, 2H).

同様に以下の化合物を合成した。

参考例2

N-ベンジル-N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン

【化22】



¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.43(s, 18H), 1.5-4.5(m, 22H), 7.2-7.4(m, 5H).

参考例3

N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-N'-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロベンジル)-1,4-ブタンジアミン

【化23】



¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.44(s, 18H), 1.5-3.6(m, 20H), 4.5(m, 2H).

参考例4

N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-(1-ナフチルメチル)-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン

【化24】



¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.41(s, 18H), 1.5-5.0(m, 22H), 7.2-7.5(m, 4H), 7.7-8.1(m, 3H).

参考例5

N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロプロピル-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン

【化25】



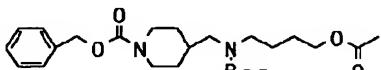
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0.52-0.62(m, 2H), 0.67-0.78(m, 2H), 1.04-1.19(m, 2H), 1.45(s, 9H, Boc), 1.46(s, 9H, Boc), 1.48-1.56(m, 5H), 1.56-1.68(m, 2H), 1.82-2.07(m, 1H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.56(br t, J=12.2Hz, 2H), 3.00-3.12(m, 4H), 3.12-3.28(m, 4H)

参考例6

N, N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-[1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミンの合成

i) 4-[N-(4-アセトキシカルボニル)アミノメチル]-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン

【化26】

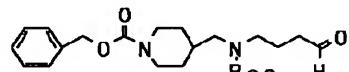


N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]フタルイミド(0.20g, 0.54mmol)をEtOH(250ml)に溶解し、ヒドラジン一水和物(24ml, 48.0mmol)を加え、80°Cで2時間攪拌した。冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。CHCl₃を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル(100ml)に溶解し、4-ブロモブチルアセテート(4.8

mL, 33.8mmol)と50%フッ化カリウム-セライト(アルドリッヂ社製)(18g)を加え、50°Cで48時間攪拌した。セライトを濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=99/1)で精製し、油状物を9.7g得た。本油状物をCH₂Cl₂(50ml)に溶解し、室温下、(Boc)₂O(5.85g, 27mmol)を加えた。24時間攪拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt=3/1)で精製し、油状物として表題化合物を11.1g(71%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.51(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.58(m, 7H), 2.04(s, 3H), 2.75(m, 2H), 3.06(m, 2H), 3.19(m, 2H), 4.06(m, 2H), 4.13(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.34(m, 5H)
ii) 1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-[N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]ピペリジン

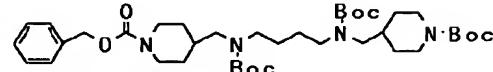
【化27】



i) 得た化合物(0.20g, 0.54mmol)をMeOH(20ml)中に溶解し、過剰の炭酸カリウムを加え、1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をAcOEtで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮し、油状物を得た。塩化オキサリル(3ml)をCH₂Cl₂(7.5ml)に溶解し、-78°Cに冷却し、DMSO(5.1ml, 71.9mmol)を加え5分間攪拌した後、上記油状物を加えた。30分間攪拌後、Et₃N(21ml, 151.8mmol)を加えた。さらに30分攪拌後、室温に昇温した。水を加えCH₂Cl₂で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮し、油状物として表題化合物を得た。精製することなく次の反応に用いた。

ii) N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-[1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン

【化28】



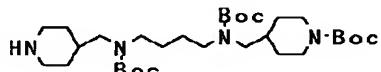
i) 得た化合物および4-アミノメチル-1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン(5.14g, 24mmol)をCH₂Cl₂(30ml)中に溶解し室温下、1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をMeOH(30ml)に溶解し、室温下、NaBH₄(0.27g, 72.0mmol)を加え、1時間攪拌した。水を加

え、減圧濃縮し、残渣を CHCl_3 で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1$) で精製し、13.2 g の油状物を得た。本油状物を CH_2Cl_2 (20 ml) 中に溶解し、室温下、(Boc)₂O (13.2 g, 21.4 mmol) を加えた。24時間攪拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 2/1) で精製し、表題化合物を 11.0 g (64%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.12-1.65 (m, 14H), 1.44 (s, 27H), 2.66-2.76 (m, 4H), 3.05-3.17 (m, 8H), 4.10-4.15 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 7.34 (m, 5H).

i v) N, N' - ピス (t-ブトキシカルボニル) - N - [1 - (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] - N' - (ピペリジン-4-イルメチル) - 1, 4-ブタンジアミン

【化29】



i i i) で得た化合物 (5.0 g, 6.97 mmol) を EtOH (50 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム炭素 (アルドリッヂ社製) を 3 g 加え、室温下、接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、油状物の表題化合物を 4.06 g (定量的) 得た。

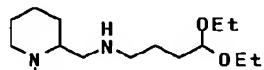
¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.11-1.85 (m, 14H), 1.43 (s, 27H), 2.66-3.15 (m, 12H), 3.49 (m, 2H), 4.09 (m, 2H)

参考例7

N, N' - ピス (t-ブトキシカルボニル) - N - [1 - (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-イルメチル] - N' - (ピペリジン-4-イルメチル) - 1, 4-ブタンジアミンの合成

i) 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - [4, 4 - (ジエトキシ) プチルアミノメチル] ピペリジン

【化30】



塩化オキサリル (P_2O_5 3.0 g, 0.10 mol) を CH_2Cl_2 (500 ml) に溶解し、-78°C に冷却後、DMSO (14.4 ml, 0.2 mol) を加え 15 分間攪拌した。1 - (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-メタノール (20.0 g, 0.092 mol) の CH_2Cl_2 (100 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。Et₃N (42.5 ml, 0.31 mol) を加えた後、室温に昇温し、2 時間攪拌した。水を加え CHCl_3 で抽出し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、N - (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-カルボキシアルデヒドを 20.4 g (定量的) 得た。上記アル

デヒド (20.0 g, 0.092 mol) を CH_2Cl_2 (300 ml) に溶解し、4-アミノブタナール ジエチルアセタール (16.54 g, 0.103 mol) を加え 2 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を MeOH (500 ml) に溶解し、NaBH₄ (5.24 g, 0.14 mol) を加え 12 時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 20/1$) で精製し、無色油状物として表題化合物を 33.6 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.4-1.7 (10H, m), 2.5-2.9 (m, 5H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 4.49 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H).
i i) 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - [N - (t-ブトキシカルボニル) - N - (4, 4-ジエトキシプロピル) アミノメチル] ピペリジン

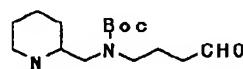
【化31】



i) で得た化合物 (P_2O_5 33.6 g, 0.092 mol) を CH_2Cl_2 (500 ml) に溶解し、(Boc)₂O (22.2 g, 0.1 mol) を加え 12 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 1/2) で精製し、無色油状物として表題化合物を 36.7 g (86.7%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H), 1.44 (s, 18H), 1.4-1.7 (m, 10H), 2.5-4.5 (m, 12H).
i i i) 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - [N - (t-ブトキシカルボニル) - N - (4-オキソブチル) アミノメチル] ピペリジン

【化32】



i i) で得た化合物 (P_2O_5 36.7 g, 80.0 mmol) をアセトン (400 ml) に溶解し、1 規定塩酸 (50 ml) を加え 1 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を CHCl_3 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。減圧濃縮し、無色油状物として表題化合物を 33.5 g (94%) 得た。

¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.44 (s, 18H), 1.4-4.5 (m, 17H), 9.77 (s, 1H).
i v) N - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] - N' - (t-ブトキシカルボニル) - N' - [1 - (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン
【化33】

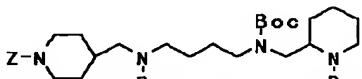


i i i) で得た化合物^{B9c} (33.5 g, 87.1 mmol) を CH₂Cl₂ (500 ml) に溶解し、参考例 1 i i i) の化合物 4-アミノメチル-1-(ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン (21.7 g, 87.1 mmol) を加え 2 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を MeOH (500 ml) に溶解し、NaBH₄ (4.95 g, 0.13 mol) を加え 14 時間攪拌した。水を加えた後、減圧濃縮し、CHCl₃ で抽出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 50/1 ~ 10/1) で精製し、無色油状物として表題化合物を 24.5 g (45.6%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.44(s, 18H), 1.5-4.2(m, 30H), 5.12(s, 2H), 7.3-7.4(m, 5H).

v) N, N' - ビス (t-ブトキシカルボニル) - N - [1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] - N' - [1 - (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン

【化3 4】

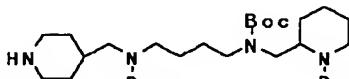


i v) で得た化合物 (^{80}Br 4. 5 g, 39. ^{80}Br mmol) を CH_2Cl_2 (500 ml) に溶解し、(Boc)₂O (10. 4 g, 47. 7 mmol) を加え 3 日間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 1 / 2) で精製し、無色油状物として表題化合物を 19. 8 g (69. 5%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.44 (s, 27H), 1.5-4.2 (m, 30H), 5.12 (s, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

v i) N, N' - ビス (t-ブトキシカルボニル) - N - [1 - (t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-2-イルメチル] - N' - (ピペリジン-4-イルメチル) - 1, 4-ブタンジアミン

【化 3 5】



v) で得た化合物 (19.8 g , 27.6 mmol) を MeOH (300 mL) に溶解し、 10% Pd-C (2 g) を加え接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、淡黄色油状物として表題化合物を 15.9 g (99%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.44 (s, 27H), 1.5-4.5 (m, 31H).

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 583 (M+H)⁺

同様にして以下の化合物を合成した。

参考例 8

N, N' - ビス (t-ブトキシカルボニル) - N -
 [(2S) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) ピロリジ
 ン - 2 - イルメチル] - N' - (ピペリジン - 4 - イル
 メチル) - 1, 4 - ブタンジアミン

【化 3 6】



融点 133-135°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 18H), 1.50-2.02 (m, 14H), 2.83 (m, 2H), 2.95-3.40 (m, 10H), 3.45 (m, 2H), 3.90 (m, 1H).

質量分析值 (FAB-MS) m/z : 569 (M + H)⁺

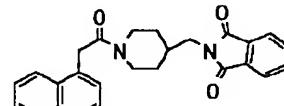
寒施例 1

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

合成法 1

i) N-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] フタルイミド

【化 3 7】



N-(ピペリジン-4-イルメチル)フタルイミド塩酸塩(8.0 g, 32.8 mmol)、1-ナフチル酢酸(6.09 g, 32.8 mmol)、EDC(8.18 g, 42.6 mmol)をCH₂C₁₂(200 ml)に溶解し室温下、Et₃N(24 ml)を加え一夜攪拌した。水、1規定 塩酸、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をEtOH-ヘキサン混合溶媒より再結晶し、表題化合物を9.5 g(69%)得た。

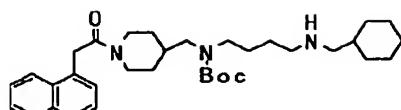
融点：137—140

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1. 11-1. 25 (m, 2H), 1. 60-1. 72 (m, 2H), 2. 00 (m, 1H), 2. 63 (m, 1H), 2. 93 (m, 1H), 3. 57 (d, J=6. 8Hz, 2H), 3. 85 (m, 1H), 4. 14 (s, 2H), 7. 29-7. 54 (m, 4H), 7. 72-7. 97 (m, 7H).

i i) 4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化 3 8】

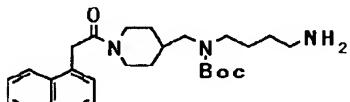
【化40】



i) 得た化合物 (3. 0 g, 7. 28 mmol) を EtOH (50 ml) に溶解し、ヒドラジン一水和物 (3 ml, 60 mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌した。冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。CHCl₃を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を 2. 0 g (定量的) 得た。
融点: 108–110°C
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.92–0.96 (m, 1H), 1.09–1.13 (m, 1H), 1.55–1.64 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 2.55–2.63 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.72 (m, 1H), 7.31 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.76 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.3Hz, 1H).

i i) 4-[N-(4-アミノブチル)-N-(4-ブロモブチル)アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化39】



i i) 得た化合物 (5. 6 g, 20. 0 mmol) と N-(4-ブロモブチル) フタルイミド (5. 6 g, 20. 0 mmol) をアセトニトリル (100 ml) に溶解し、50%フッ化カリウムーセライト (アルドリッヂ社製) (5 g) を加え 50°Cで一夜攪拌した。不溶物を濾去し、アセトニトリルで洗浄後、濾液を減圧濃縮した。これを CH₂Cl₂ (50 ml) に溶解し、(Boc)₂O (4. 36 g, 20. 0 mmol) を加えた。一夜攪拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 1/2) で精製し、粗生成物 8 gを得た。本生成物を EtOH (50 ml) に溶解し、ヒドラジン一水和物 (4 ml, 80 mmol) を加え、80°Cで2時間攪拌した。冷却後、不溶物を濾去し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 4/1) で精製し、表題化合物を 5. 0 g (55%) 得た。

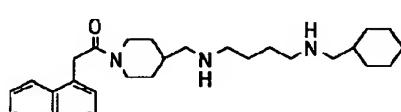
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.40 (s, 9H), 1.16–1.68 (m, 9H), 2.55–2.69 (m, 3H), 2.92–3.10 (m, 5H), 3.80 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 7.28–7.52 (m, 4H), 7.74 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.95 (m, 1H)

i v) N-(t-ブロトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシルメチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン

元素分析 (C₂₉H₄₃N₃O · 2HCl として)

計算値; C, 66.65 ; H, 8.63 ; N, 8.04 ; Cl, 13.57

【化41】



i v) 得た化合物 (0. 30 g, 0. 55 mmol) を EtOH (6 ml) に溶解し、濃塩酸 (3 ml) を加え、室温で、5時間攪拌した。減圧濃縮し、析出晶を濾取することにより、表題化合物を 0. 20 g (70%) 得た。

融点: 234–236°C

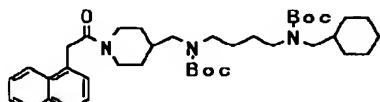
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.01–1.33 (m, 6H), 1.68–2.01 (m, 10H), 2.73 (m, 1H), 2.83 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.87 (d, J=7.3Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.31–7.53 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.97 (d, J=7.8Hz, 1H).

実験値 66.68 8.76 8.09 13.53
 質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 ($M+H$)⁺

合成法 2

i) N, N' - ピス (t-ブトキシカルボニル) - N - シクロヘキシルメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタジアミン

【化42】



1-ナフチル酢酸 (1. 11 g, 6. 0 mmol)、参考例6の i v) の化合物 (2. 89 g, 6. 0 mmol) と HOBT (1. 62 g, 12. 0 mmol) と NMM (1. 3 ml, 12. 0 mmol) を CH_2Cl_2 (20. 0 ml) に溶解し、氷冷下 EDC (1. 73 g, 9. 0 mmol) を加え、室温で一夜攪拌した。減圧濃縮し、水を加え AcOEt で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液、2規定クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 3/2) で精製し、表題化合物を 2. 20 g (57%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43(br s, 18H), 1.00-1.85(m, 19H), 2.61(m, 1H), 2.91-3.16(m, 10H), 3.84(m, 1H), 4.16(s, 2H), 4.70(m, 1H), 7.31-7.56(m, 4H), 7.76(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.86(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.98(m, 1H)

i i)

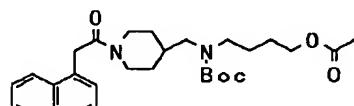
i) 得た化合物を合成法 1 と同様に、塩酸で Boc 基を脱離させることにより、合成法 1 の v) の化合物と同一の化合物を得ることができる。

実施例 2

N - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - N' - (ピペリジン-4-イルメチル) - 1, 4-ブタジアミン 塩酸塩の合成

i) 4 - [N - [4 - (アセトキシ) ブチル] - N - (t-ブトキシカルボニル) アミノメチル] - 1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化43】



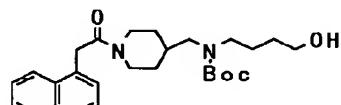
実施例 1 の合成法 1 の i i) の化合物 (2. 05 g, 7. 28 mmol) と 4-ブロモブチル アセテート (0. 80 ml, 5. 46 mmol) をアセトニトリル (5.0 ml) に溶解し、50% フッ化カリウム-セライト (アルドリッヂ社製) (3 g) を加え、50°C で 48 時間攪拌した。セライトを濾去し、濾液を減圧濃縮し

た。残渣に CH_2Cl_2 を加え、室温下、(Boc)₂O (2. 38 g, 10. 92 mmol) を加えた。24 時間攪拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 99/1$) で精製し、表題化合物を 1. 30 g (48%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43(s, 9H), 0.92-1.90(m, 9H), 2.04(s, 3H), 2.60-3.15(m, 6H), 3.82(m, 1H), 4.06(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.16(s, 2H), 4.68(m, 1H), 7.32(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.42(m, 1H), 7.54(m, 2H), 7.77(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.87(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.99(m, 1H).

i i) 4 - [N - (t-ブトキシカルボニル) - N - (4-ヒドロキシブチル) アミノメチル] - 1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化44】

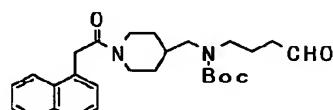


i) 得た化合物 (1. 30 g, 2. 61 mmol) を MeOH (5.0 ml) に溶解し、過剰の K_2CO_3 を加え、1 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を AcOEt で抽出し、水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、表題化合物を 1. 0 g (84%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.43(s, 9H), 0.92-1.90(m, 9H), 6.0-3.17(m, 6H), 3.66(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.82(m, 1H), 4.16(s, 2H), 4.68(m, 1H), 7.32(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.42(m, 1H), 7.54(m, 2H), 7.77(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.87(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.99(m, 1H).

i i i) 4 - [N - (t-ブトキシカルボニル) - N - (4-オキソブチル) アミノメチル] - 1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化45】

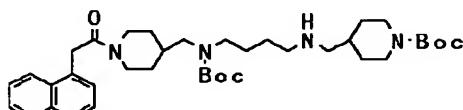


塩化オキサリル (0. 24 ml) を CH_2Cl_2 (2.0 ml) に溶解し -78°C に冷却した。DMSO (0. 41 ml, 4. 8 mmol) を加え 5 分間攪拌し、i i) で得た化合物 (1. 0 g, 2. 19 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、Et₃N (1. 7 ml, 12. 24 mmol) を加えた。さらに 30 分間攪拌後、室温に昇温した。水を加え CH_2Cl_2 で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 1/2) で精製し、表題化合物を 0. 7 g (71%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.43(s, 9H), 0.92-1.90(m, 7H), 2.44(t, 2H), 2.60-3.17(m, 6H), 3.82(m, 1H), 4.16(s, 2H), 4.68(m, 1H), 7.32(d, J=7.3Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.54(m, 2H), 7.77(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(d, J=7.8Hz, 1H), 7.99(m, 1H), 9.77(s, 1H).

i v) N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-(1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル)-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン塩酸塩

【化4 6】



i i i) で得た化合物 (0.30g, 0.61mmol)、4-アミノメチル-1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン (0.13g, 0.61mmol) を C₆H₆C₁₂ に溶解し、室温下、30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を MeOH に溶解し、室温下、NaBH₄ (0.114g, 3.0mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、減圧濃縮した。残渣を C₆H₆C₁₃ で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮し、表題化合物を 0.421g (92%) 得た。

元素分析 (C₂₈H₄₂N₄O · 3HCl · 0.5H₂O として)

計算値; C, 59.10 ; H, 8.15 ; N, 9.85 ; Cl, 18.69

実験値 59.02 7.97 9.98 18.61

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

実施例 1 および 2 と同様にして、以下の化合物を合成了。

実施例 3

N-シクロヘキシルメチル-N'-(1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマント-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化4 8】

元素分析 (C₃₁H₅₁N₃O₃ · 2HCl · H₂O として)

計算値; C, 61.57 ; H, 9.17 ; N, 6.95 ; Cl, 11.73

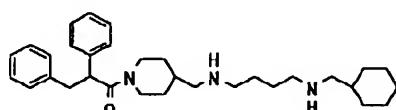
実験値 61.93 9.42 6.66 11.49

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 514 (M+H)⁺

実施例 4

N-シクロヘキシルメチル-N'-(1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

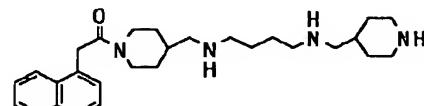
【化4 9】



¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.41(s, 9H), 0.92-1.90(m, 14H), 2.60-3.17(m, 12H), 3.84(m, 1H), 4.13(m, 2H), 4.16(s, 2H), 4.71(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.54(m, 2H), 7.77(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(d, J=7.8Hz, 1H), 7.99(m, 1H), 9.77(s, 1H).

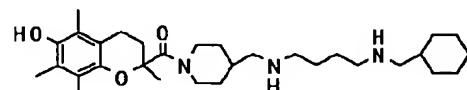
v) N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化4 7】



i v) で得た化合物 (0.27g, 0.414mmol) を EtOH に溶解し室温下、濃塩酸 (2ml) を滴下し、4 時間攪拌後、減圧濃縮し、析出晶を濾取し、表題化合物を 0.15g (65%) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-1.21(m, 2H), 1.50-1.56(m, 2H), 1.74-2.14(m, 10H), 2.70-3.16(m, 12H), 3.42(m, 2H), 4.04(m, 1H), 4.22(d, J=16.1Hz, 1H), 4.25(d, J=16.1Hz, 1H), 4.62(m, 1H), 7.32(d, J=7.3Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.52(m, 2H), 7.78(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(m, 1H), 7.98(d, J=7.8Hz, 1H).



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.02-1.79(m, 22H), 1.57(s, 3H), 2.04(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.14(s, 3H), 2.54-3.15(m, 14H).

元素分析 ($C_{32}H_{47}N_3O \cdot 2HCl$ として)

計算値; C, 68.31 ; H, 8.78 ; N, 7.47 ; Cl, 12.60

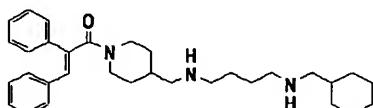
実験値 68.03 8.72 7.11 12.80

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 490 ($M+H$)⁺

実施例 5

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (α-フェニルシンナモイル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化50】



元素分析 ($C_{32}H_{45}N_3O \cdot 2HCl \cdot O \cdot 2H_2O$ として)

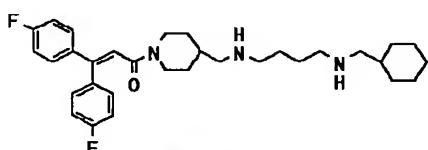
計算値; C, 68.12 ; H, 8.47 ; N, 7.45 ; Cl, 12.57

実験値 68.09 8.48 7.28 12.57

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 488 ($M+H$)⁺

実施例 6

N - [1 - [3, 3-ビス (4-フルオロフェニル) アクリロイル] ピペリジン-4-イルメチル] - N' - シクロヘキシリメチル-1, 4-ブタンジアミン塩酸塩
【化51】



元素分析 ($C_{32}H_{43}N_3O \cdot F_2 \cdot 2HCl$ として)

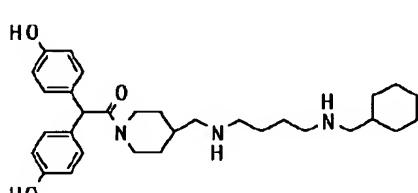
計算値; C, 64.42 ; H, 7.60 ; N, 7.04 ; Cl, 11.88

実験値 64.13 7.62 6.97 12.00

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 524 ($M+H$)⁺

実施例 7

N - [1 - [ビス (4-ヒドロキシフェニル) アセチル] ピペリジン-4-イルメチル] - N' - シクロヘキシリメチル-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化52】



元素分析 ($C_{31}H_{45}N_3O_3 \cdot 2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$ として)

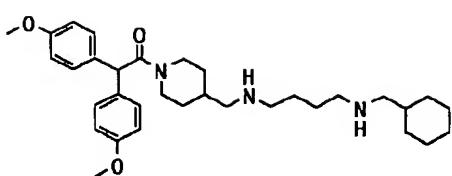
計算値; C, 61.45 ; H, 8.18 ; N, 6.93 ; Cl, 12.87

実験値 61.64 8.15 6.64 12.75

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 508 ($M+H$)⁺

実施例 8

N - [1 - [ビス (4-メトキシフェニル) アセチル] ピペリジン-4-イルメチル] - N' - シクロヘキシリメチル-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化53】



融点 271—272°C

元素分析 ($C_{33}H_{49}N_3O_3 \cdot 2 \cdot HCl$ として)

計算値; C, 65.12 ; H, 8.45 ; N, 6.90 ; Cl, 11.65

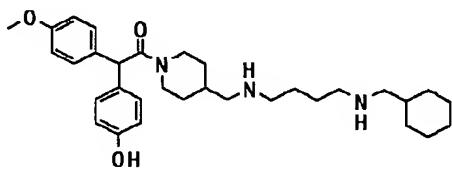
実験値 64.92 8.46 6.80 11.78

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 536 ($M+H$)⁺

実施例 9

N-シクロヘキシリルメチル-N'-(1-[[(4-ヒドロキシフェニル)、(4-メトキシフェニル)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化54】



元素分析 ($C_{32}H_{47}N_3O_3 \cdot 2 \cdot HCl \cdot 1 \cdot 7H_2O$ として)

計算値; C, 61.47 ; H, 8.45 ; N, 6.72 ; Cl, 11.34

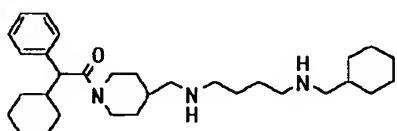
実験値 61.39 8.59 6.56 11.46

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 522 ($M+H$)⁺

実施例 10

N-シクロヘキシリルメチル-N'-(1-[α -(シクロヘキシリル)フェニルアセチル]ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化55】



元素分析 ($C_{31}H_{51}N_3O \cdot 2HCl$ として)

計算値; C, 67.13 ; H, 9.63 ; N, 7.58 ; Cl, 12.78

実験値 66.91 9.47 7.72 12.94

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 482 ($M+H$)⁺

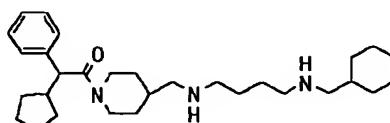
実施例 11

N-シクロヘキシリルメチル-N'-(1-[α -(シクロペンチル)フェニルアセチル]ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化56】

¹H-NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0.81 (m, 1H), 0.99-1.40 (m, 7H), 1.63-1.88 (m, 11H), 2.00 (m, 1H), 2.70 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.85 (m, 4H), 3.03 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.13 (br d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.63 (br d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

¹H-NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0.70-0.90 (m, 1H), 0.97-1.40 (m, 7H), 1.61-1.88 (m, 11H), 1.99 (m, 1H), 2.69 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.80-2.89 (m, 4H), 3.31 (s, 5H), 3.76 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 4.13 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.63 (br d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 6.70 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.82 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H).



¹H-NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 0.23 (m, 0.5H), 0.90 (m, 0.5H), 0.98-2.00 (m, 28H), 2.49-2.68 (m, 3H), 2.79-3.14 (m, 5H), 3.65 (dd, J = 10.3 and 6.4 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 27.8 and 13.2 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H,

Ar).

元素分析 ($C_{30}H_{49}N_3O \cdot 2HCl$ として)

計算値 ; C, 66.65 ; H, 9.51 ; N, 7.77 ; Cl, 13.11

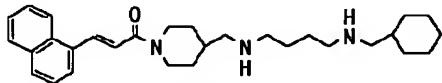
実験値 66.57 9.59 7.70 13.11

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 468 ($M+H$)⁺

実施例 1 2

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - [トランス-3 - (1-ナフチル) プロペノイル] ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 5 7】



元素分析 ($C_{30}H_{43}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.4H_2O$ として)

計算値 ; C, 66.50 ; H, 8.52 ; N, 7.76 ; Cl, 13.09

実験値 66.63 8.40 7.61 13.05

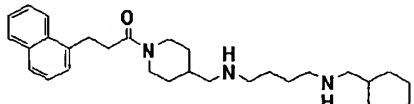
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 462 ($M+H$)⁺

実施例 1 3

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - [3 - (1-ナフチル) プロピオニル] ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 5 8】

1H -NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.01-1.33 (m, 6H), 1.69-2.11 (m, 14H), 2.83-3.06 (m, 10H), 4.36 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 7.20 (d, $J=15.6Hz$, 1H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.87-7.91 (m, 3H), 8.19 (m, 1H), 8.42 (d, $J=15.6Hz$, 1H).



元素分析 ($C_{30}H_{45}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値 ; C, 66.70; H, 8.84; N, 7.78; Cl, 13.13

実験値 66.61 8.99 7.76 13.23

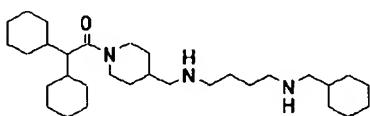
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 464 ($M+H$)⁺

1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 0.82-1.41 (m, 18H), 1.50-1.98 (m, 24H), 1.99-2.13 (m, 1H), 2.52-2.70 (m, 2H), 2.70-3.18 (m, 6H), 3.22-3.36 (m, 2H), 4.20-4.34 (m, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H)

実施例 1 4

N - [1 - [ビス (シクロヘキシリル) アセチル] ピペリジン-4-イルメチル] - N' - シクロヘキシリメチル - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 5 9】



元素分析 ($C_{31}H_{57}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.6H_2O$ として)

計算値 ; C, 65.77; H, 10.61; N, 7.42; Cl, 12.52

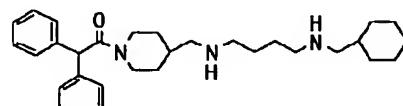
実験値 65.68, 10.77, 7.38, 12.58

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 488 ($M+H$)⁺

実施例 1 5

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (ジフェニルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 6 0】



1H -NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.78-1.34 (m, 7H), 1.64-1.98 (m, 13H), 2.71 (m, 1H), 2.84-3.17 (m, 9H), 4.13 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 7.15-7.35 (m, 10H)

元素分析 (C₃₁H₄₅N₃O · 2HCl として)

計算値 ; C, 67.87 ; H, 8.63 ; N, 7.66 ; Cl, 12.92

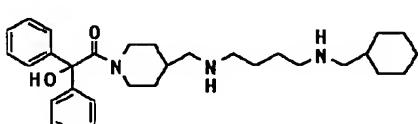
実験値 67.76 8.70 7.62 12.81

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 476 (M+H)⁺

実施例 16

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (ジフェニルグリコリル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化6 1】



元素分析 (C₃₁H₄₅N₃O₂ · 2HCl · O · 1H₂O として)

計算値 ; C, 65.73 ; H, 8.40 ; N, 7.42 ; Cl, 12.52

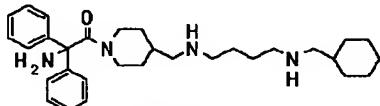
実験値 65.48 8.29 7.22 12.46

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 492 (M+H)⁺

実施例 17

N - [1 - [アミノ (ジフェニル) アセチル] ピペリジン-4-イルメチル] -N' - シクロヘキシリメチル-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化6 2】



元素分析 (C₃₁H₄₆N₄O · 3HCl · 3 · 1H₂O として)

計算値 ; C, 56.76 ; H, 8.48 ; N, 8.54 ; Cl, 16.21

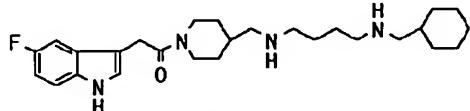
実験値 56.47 8.52 8.48 16.51

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 491 (M+H)⁺

実施例 18

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - [(5-フルオロインドール-3-イル) アセチル] ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化6 3】



元素分析 (C₂₇H₄₁FN₄O · 2HCl · 1H₂O として)

計算値 ; C, 59.22 ; H, 8.28 ; N, 10.23 ; Cl, 12.95 ; F, 3.47

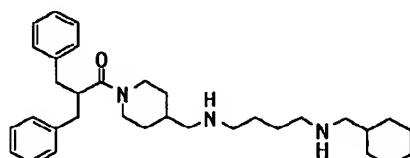
実験値 59.46 8.30 9.98 13.10 3.06

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 457 (M+H)⁺

実施例 19

N - [1 - (2-ベンジル-3-フェニルプロピオニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' - シクロヘキシリメチル-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化6 4】



¹H-NMR(CD₃OD, 400 MHz) δ : -0.14(ddd, J = 24.7, 12.5, 4.0 Hz, 1H), 0.66(ddd, J = 24.6, 12.4, 4.0 Hz, 1H), 0.98-1.09(m, 2H), 1.17-1.40(m, 4H), 1.60(br d, J = 13.1Hz,

元素分析 (C₃₃H₄₉N₃O · 2 HCl · 0.3 H₂Oとして)

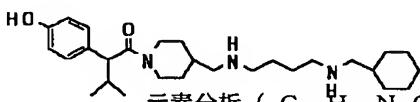
計算値 ; C, 68.09 ; H, 8.93 ; N, 7.22 ; Cl, 12.18

実験値 67.96 8.94 7.16 12.31

質量分析値(FAB-MS) m/z : 504 (M+H)⁺

実施例 2 0

N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)イソバレリル]ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化6 5】



元素分析 (C₂₈H₄₇N₃O₂ · 2 HCl · 0.25 H₂Oとして)

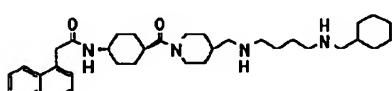
計算値 ; C, 62.85 ; H, 9.32 ; N, 7.85 ; Cl, 13.25

実験値 63.04 9.28 7.55 12.95

質量分析値(FAB-MS) m/z : 458 (M+H)⁺

実施例 2 1

N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-[1,4-シス-4-(1-ナフチルアセチルアミノ)シクロヘキサン-1-カルボニル]ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化6 6】



元素分析 (C₃₆H₅₄N₄O₂ · 2.5 HCl · 2 H₂Oとして)

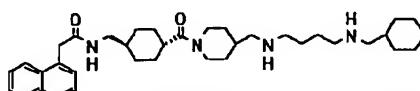
計算値 ; C, 61.59 ; H, 8.69 ; N, 7.98 ; Cl, 12.63

実験値 61.42 9.24 8.44 12.66

質量分析値(FAB-MS) m/z : 575 (M+H)⁺

実施例 2 2

N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-[1,4-トランス-4-(1-ナフチルアセチルアミノメチル)シクロヘキサン-1-カルボニル]ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化6 7】



元素分析 (C₃₇H₅₆N₄O · 2.4 HCl · H₂Oとして)

計算値 ; C, 64.00 ; H, 8.77 ; N, 8.07 ; Cl, 12.25

実験値 63.93 9.26 8.45 12.35

質量分析値(FAB-MS) m/z : 589 (M+H)⁺

実施例 2 3

N-[1-(1,2-ベンズイソキサゾール-3-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシリメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化6 8】

¹H-NMR(CD₃OD, 400 MHz) δ : 1.64-1.96(m, 11H), 2.23-2.37(m, 2H), 2.52-2.63(m, 2H), 2.83-3.05(m, 10H), 3.39(br s, 1H), 3.55(br d, J = 14.0Hz, 1H), 4.43(br d, J = 13.2Hz, 2H), 7.13-7.30(m, 10H)

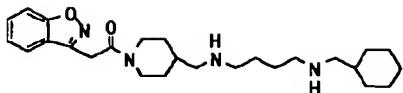
元素分析 (C₃₃H₄₉N₃O · 2 HCl · 0.3 H₂Oとして)

計算値 ; C, 68.09 ; H, 8.93 ; N, 7.22 ; Cl, 12.18

実験値 67.96 8.94 7.16 12.31

質量分析値(FAB-MS) m/z : 504 (M+H)⁺

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.23(m, 0.5H), 0.59(d, J = 6.35Hz, 3H), 0.70(m, 0.5H), 0.85-1.24(m, 6H), 1.50-1.97(m, 4H), 2.20-3.06(m, 11H), 3.39(m, 1H), 4.05-4.20(m, 1H), 4.37(m, 1H), 6.68(t, J = 8.30Hz, 2H), 7.09(t, J = 8.78Hz, 2H), 8.77(br, 4H, N⁺H₂), 9.26 and 9.30(two s, 1H, 1:1, OH)



¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.85-1.27 (m, 6H), 1.55-2.07 (m, 14H), 2.64 (t, J=14.16Hz, 1H), 2.70-2.94 (m, 8H), 3.11

元素分析 (C₂₆H₄₀N₄O₂ · 2.9HCl · 0.4H₂Oとして)

計算値; C, 56.41; H, 7.96; N, 10.12; Cl, 18.57

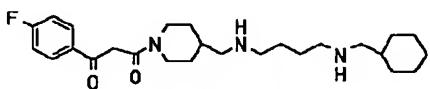
実験値 56.56 8.03 10.12 18.31

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 441 (M+H)⁺

実施例 2 4

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - [3 - (4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピオニル] ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブantanジアミン 塩酸塩

【化6 9】



元素分析 (C₂₆H₄₀N₃O₂ · F · 2.1HCl · 0.1H₂Oとして)

計算値; C, 59.60; H, 8.14; N, 8.02; Cl, 14.21

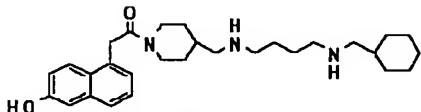
実験値 59.40 8.20 8.04 14.03

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 445 (M+H)⁺

実施例 2 5

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (6-ヒドロキシー-1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブantanジアミン 塩酸塩

【化7 0】



元素分析 (C₂₉H₄₃N₃O₂ · 2.1HCl · 1.4H₂Oとして)

計算値; C, 61.38; H, 8.51; N, 7.40; Cl, 13.12

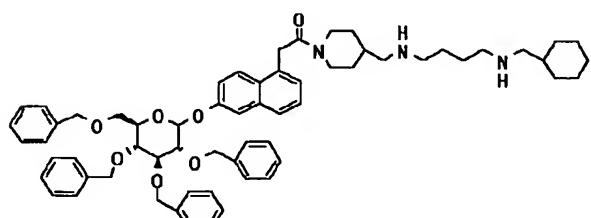
実験値 61.13 8.64 7.45 13.18

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 466 (M+H)⁺

実施例 2 6

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1-(6-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシリオキシ)-1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブantanジアミン 塩酸塩

【化7 1】



元素分析 (C₆₃H₇₇N₃O₇ · 2.6HCl · H₂Oとして)

(t, J=12.21Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.68Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.35 (d, J=12.70Hz, 1H), 7.38 (dd, J=7.82 and 7.32Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.30 and 7.32 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.81Hz, 1H), 8.87 (br, 2H, N⁺H₂), 9.04 (br, 2H, N⁺H₂)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.90-0.98 (m, 2H), 1.00-1.25 (m, 4H), 1.61-2.09 (m, 14H), 2.50-3.10 (m, 10H), 3.80 (d, J=13.18Hz, 1H), 4.20 (d, J=6.60Hz, 1H), 4.25 (d, J=6.60Hz, 1H), 4.35 (d, J=12.70Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.79Hz, 1H, Ar), 7.37 (t, J=8.79Hz, 1H, Ar), 7.99 (dd, J=8.79 and 5.37Hz, 1H, Ar), 8.04 (dd, J=8.79 and 5.37Hz, 1H, Ar), 8.80-9.20 (br, 4H, N⁺H₂)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.87-1.26 (m, 6H), 1.56-1.83 (m, 13H), 1.99 (m, 1H), 2.62 (t, J=12.21Hz, 1H), 2.66-2.95 (m, 8H), 3.04 (t, J=12.20Hz, 1H), 4.00 (d, J=13.67Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.38 (d, J=13.67Hz, 1H), 7.06 (d, J=6.83Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.28 and 2.44Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.33Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.33Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.82Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.79Hz, 1H), 8.80-9.10 (br, 4H, N⁺H₂), 9.76 (s, 1H, OH)

[α]_D²⁵=+5.43° (c=1, MeOH)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.94 (q, J=11.72Hz, 2H), 1.12-1.22 (m, 6H), 1.50-1.80 (m, 11H), 2.00 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.67-2.90 (m, 8H), 3.07 (m, 1H), 3.50-4.10 (m, 4H), 4.14 (s, 2H), 4.35-5.00 (m, 12H), 5.41 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 24H), 7.60 (d, J=8.78Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.28Hz, 1H), 8.82 (br, 2H, N⁺H₂), 8.97 (br, 2H, N⁺H₂)

計算値; C, 68.72; H, 7.47; N, 3.82; Cl, 8.37

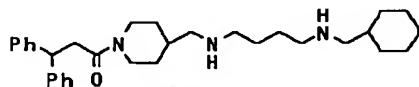
実験値 68.59 7.71 3.71 8.39

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 989 (M+H)⁺

実施例 27

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (3, 3-ジフェニルプロピオニル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化72】



元素分析 (C₃₂H₄₇N₃O · 2.7HCl · 0.5H₂O として)

計算値: C, 64.36; H, 8.56; N, 7.04; Cl, 16.03

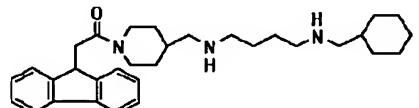
実験値: 64.31 8.59 6.71 16.40

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 490 (M+H)⁺

実施例 28

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (9-フルオレニルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化73】



元素分析 (C₃₂H₄₅N₃O · 2HCl · 0.5H₂O として)

計算値: C, 67.47; H, 8.49; N, 7.38; Cl, 12.45

実験値: 67.74 8.53 7.33 12.55

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 490 (M+H)⁺

実施例 29

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化74】

元素分析 (C₂₈H₄₅N₃O · 2HCl として)

計算値: C, 65.61; H, 9.24; N, 8.20; Cl, 13.83

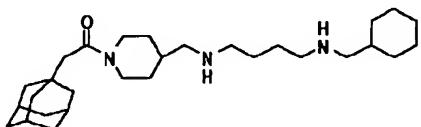
実験値: 65.13 9.29 7.96 13.74

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 440 (M+H)⁺

実施例 30

N - [1 - (1-アダマンチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - N' - シクロヘキシリメチル - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化75】



元素分析 (C₂₉H₅₁N₃O · 2.6HCl · 0.9H₂O として)

計算値: C, 61.24; H, 9.82; N, 7.39; Cl, 16.21

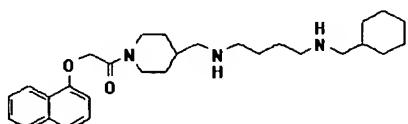
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.70 (m, 1H), 0.92-1.39 (m, 5H), 1.70-2.01 (m, 14H), 2.54 (m, 1H), 2.77-3.26 (m, 11H), 4.00 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 10H)

実験値 61.51 9.87 7.22 16.30
 質量分析値 (FAB-MS) m/z : 440 ($M+H$)⁺

実施例 3 1

N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-[1-(1-ナフトキシ)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
 【化76】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) : 0.99-1.38 (m, 6H), 1.60-2.17 (m, 4H), 2.70-3.45 (m, 10H), 4.18 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.95 (d, J=14.16Hz, 1H), 5.04 (d, J=14.16Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.36 (t, J=8.30Hz, 1H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.80-7.83 (m, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H)



元素分析 (C₂₉H₄₃N₃O₂ · 2HCl · O · 5H₂O として)

計算値: C, 63.61; H, 8.47; N, 7.67; Cl, 12.95

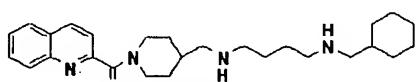
実験値 63.56 8.52 7.47 13.50

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 466 ($M+H$)⁺

実施例 3 2

N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-(2-キノリンカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
 【化77】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.90-1.55 (m, 6H), 1.65-2.25 (m, 14H), 2.80-3.30 (m, 10H), 3.73 (br d, J=13.18Hz, 1H), 4.73 (br d, J=13.18Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.97 (d, J=8.30Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.98 (d, J=8.30Hz, 1H)



元素分析 (C₂₇H₄₀N₄O · 2 · 8HCl · O · 8H₂O として)

計算値: C, 58.63; H, 8.09; N, 10.13; Cl, 17.95

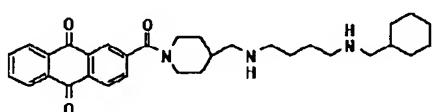
実験値 58.74 8.56 9.94 17.63

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 437 ($M+H$)⁺

実施例 3 3

N-[1-(アントラキノン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシリメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
 【化78】

¹H-NMR (D₂O, 400MHz) δ : 0.80-2.00 (m, 20H), 2.60-3.00 (m, 9H), 3.13 (t, J=12.79Hz, 1H), 3.57 (d, J=13.19Hz, 1H), 4.46 (d, J=13.19Hz, 1H), 7.55-7.70 (m, 3H), 7.81-7.94 (m, 3H), 8.23 (d, J=7.81Hz, 1H)



元素分析 (C₃₂H₄₁N₃O₃ · 2HCl · O · 2H₂O として)

計算値: C, 64.90; H, 7.39; N, 7.10; Cl, 11.97

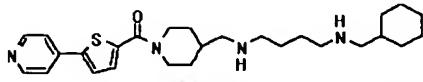
実験値 65.21 7.38 6.85 11.57

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 517 ($M+2H$)⁺

実施例 3 4

N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-[5-(4-ピリジル)チオフェン-2-イルカルボニル]ピペリジン-4-メチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
 【化79】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.95-1.45 (m, 6H), 1.70-2.25 (m, 14H), 2.88 (d, J=7.33Hz, 2H), 3.01 (d, J=6.84Hz, 2H), 3.05-3.30 (m, 6H), 4.41 (m, 2H), 7.56 (d, J=4.40Hz, 1H), 8.07 (d, J=3.90Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.33Hz, 2H), 8.77 (d, J=6.84Hz, 2H)



元素分析 (C₂₇H₄₀N₄O₂S · 3 · 3HCl · O · H₂O として)

計算値: C, 53.42; H, 7.52; N, 9.23; Cl, 19.27

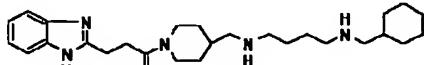
実験値 53.15 7.81 9.07 19.44

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 469 (M+H) +

実施例 35

N-[1-[3-(ベンズイミダゾール-2-イル)プロピオニル]ペペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシリメチル-1,4-ブタンジアミン塩酸塩

【化80】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.95-1.40 (m, 6H), 1.70-2.15 (m, 14H), 2.68 (m, 1H), 2.80-3.45 (m, 13H), 4.03 (d, J=14.16 Hz, 1H), 4.48 (d, J=13.18Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 2H)

元素分析 (C₂₇H₄₃N₅O · 2.9HCl · 2H₂O として)

計算値: C, 54.46; H, 8.45; N, 11.76; Cl, 17.27

元素分析 (C₂₉H₄₄N₄O · 3HCl · 1.3H₂O として)

計算値: C, 58.30; H, 8.37; N, 9.38; Cl, 17.80

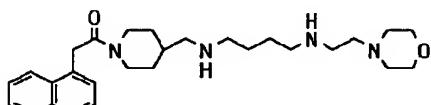
実験値 58.55 8.28 9.02 17.70

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H) +

実施例 37

N-[2-(モルフォリノ)エチル]-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ペペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化82】



元素分析 (C₂₈H₄₂N₄O₂ · 3HCl · H₂O として)

計算値: C, 56.61; H, 7.97; N, 9.43; Cl, 17.90

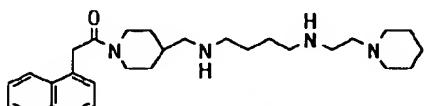
実験値 57.06 8.04 8.97 17.00

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 467 (M+H) +

実施例 38

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ペペリジン-4-イルメチル]-N'-(2-(ペペリジノ)エチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化83】



元素分析 (C₂₉H₄₄N₄O · 3HCl · 1.5H₂O として)

計算値: C, 57.95; H, 8.38; N, 9.32; Cl, 17.69

実験値 58.03 8.53 9.15 17.74

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H) +

実施例 39

N-(3-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)-N'

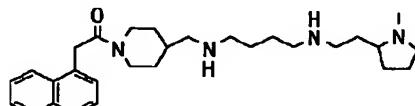
実験値 54.37 7.89 11.45 16.91

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 454 (M+H) +

実施例 36

N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ペペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化81】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.13-1.21 (m, 2H), 1.75-2.42 (m, 9H), 2.74-3.70 (m, 16H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H)

元素分析 (C₂₉H₄₄N₄O · 3HCl · 1.3H₂O として)

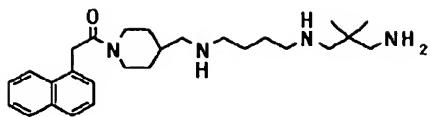
計算値: C, 58.30; H, 8.37; N, 9.38; Cl, 17.80

実験値 58.55 8.28 9.02 17.70

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H) +

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.17-1.21 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 7H), 2.76-3.19 (m, 16H), 3.95-4.06 (m, 5H), 4.25 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 7.34-7.55 (m, 4H), 7.82 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.3Hz, 1H)

【化84】



元素分析 (C₂₇H₄₂N₄O · 3HCl · H₂Oとして)

計算値; C, 57.29 ; H, 8.37 ; N, 9.90 ; Cl, 18.79

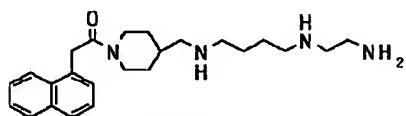
実験値 57.43 8.37 9.39 17.98

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 439 (M+H)⁺

実施例40

N - (2-アミノエチル) - N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4 - ブタンジアミン 塩酸塩

【化85】



元素分析 (C₂₄H₃₆N₄O · 3HCl · 1.5H₂Oとして)

計算値; C, 54.09 ; H, 7.94 ; N, 10.51

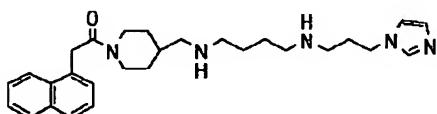
実験値 54.13 7.79 10.69

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 397 (M+H)⁺

実施例41

N - [3 - (イミダゾール-1-イル) プロピル] - N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4 - ブタンジアミン 塩酸塩

【化86】



元素分析 (C₂₈H₃₉N₅O · 3HCl · H₂Oとして)

計算値; C, 57.09 ; H, 7.53 ; N, 11.89 ; Cl, 18.06

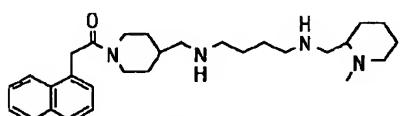
実験値 57.10 7.65 11.88 18.32

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 462 (M+H)⁺

実施例42

N - (1-メチルピペリジン-2-イルメチル) - N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4 - ブタンジアミン 塩酸塩

【化87】



元素分析 (C₂₉H₄₄N₄O · 3HCl · H₂Oとして)

計算値; C, 58.83 ; H, 8.34 ; N, 9.46 ; Cl, 17.96

実験値 58.72 8.24 9.17 18.19

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H)⁺

実施例43

N - [(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イルメチ

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.16 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 7H), 2.73 (m, 1H), 2.89 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.03-3.13 (m, 8H), 4.02 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.31-7.52 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.8Hz, 1H)

元素分析 (C₂₇H₄₂N₄O · 3HCl · H₂Oとして)

計算値; C, 57.29 ; H, 8.37 ; N, 9.90 ; Cl, 18.79

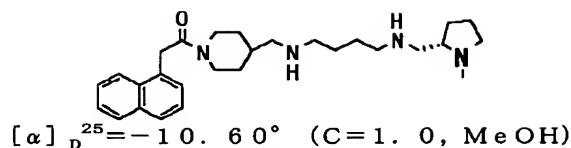
実験値 57.43 8.37 9.39 17.98

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 439 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.12-1.21 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 7H), 2.73-3.29 (m, 12H), 4.04 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.31-7.54 (m, 4H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.8Hz, 1H)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-1.21 (m, 2H), 1.74-2.02 (m, 10H), 2.32-2.36 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.89 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.99-3.16 (m, 9H), 4.05 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.42 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.31-7.53 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.3Hz, 1H), 9.05 (s, 1H)

【化88】



$[\alpha]_D^{25} = -10.60^\circ$ ($C = 1.0$, MeOH)

元素分析 ($C_{28}H_{42}N_4O \cdot 3HCl \cdot 0.8H_2O$ として)

計算値; C, 58.54; H, 8.18; N, 9.75; Cl, 18.51

実験値 58.19 8.14 9.41 18.95

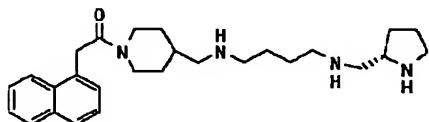
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.10-1.29 (m, 2H), 1.75-2.21 (m, 10H), 3.05 (s, 3H), 2.52-3.44 (m, 11H), 3.63-4.07 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, $J=8.3Hz$, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.98 (d, $J=8.3Hz$, 1H)

実施例44

N-[2S]-ピロリジン-2-イルメチル] -N' - [1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イ
ルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化89】



融点. = 180-185°C

¹H-NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 1.12 (m, 1H), 1.75 (m, 12H), 2.59 (m, 1H), 2.63-3.41 (m, 14H), 4.15 (s, 2H), 7.32 (d, $J=7Hz$, 1H), 7.44 (t, $J=8Hz$, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8Hz$, 1H), 7.93 (m, 2H)

$[\alpha]_D^{25} = +8.6$ ($c = 0.9$, MeOH)

元素分析 ($C_{27}H_{40}N_4O \cdot 3HCl \cdot 1H_2O$ として)

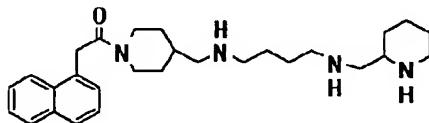
計算値; C, 57.31; H, 8.05; N, 9.90; Cl, 18.80

実験値 57.01 8.26 9.96 18.76

実施例45

N-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イ
ルメチル] -N' - (ピペリジン-2-イルメチル)
-1, 4-ブタンジアミン イソプロパノレート 塩酸塩

【化90】



融点. 93-96°C

¹H-NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 1.11 (m, 1H), 1.75 (m, 12H), 2.59 (m, 1H), 2.63-3.41 (m, 14H), 4.15 (s, 2H), 7.32 (d, $J=7Hz$, 1H), 7.44 (t, $J=8Hz$, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.81 (d, $J=8Hz$, 1H), 7.93 (m, 2H)

元素分析 ($C_{28}H_{42}N_4O \cdot 3.5HCl \cdot H_2O \cdot C_3H_8O$ として)

元素分析 ($C_{24}H_{35}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値; C, 62.93; H, 8.23; N, 9.17; Cl, 15.48

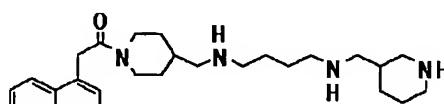
実験値 62.92 8.32 9.04 15.52

¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.10-1.29 (m, 2H), 1.75-2.21 (m, 10H), 3.05 (s, 3H), 2.52-3.44 (m, 11H), 3.63-4.07 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, $J=8.3Hz$, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.98 (d, $J=8.3Hz$, 1H)

実施例46

N-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イ
ルメチル] -N' - (ピペリジン-3-イルメチ
ル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化91】



融点 251-253°C

¹H-NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 1.10 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.74 (m, 12H), 2.63-3.41 (m, 16H), 4.16 (s, 2H), 7.32 (d, $J=7Hz$, 1H), 7.45 (t, $J=8Hz$, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8Hz$, 1H), 7.94 (m, 2H)

元素分析 ($C_{28}H_{42}N_4O \cdot 3HCl \cdot H_2O$ として)

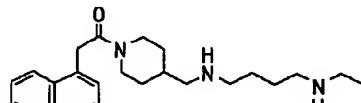
計算値; C, 58.18; H, 8.20; N, 9.69; Cl, 18.40

実験値 57.89 8.11 9.52 18.54

実施例47

N-エチル -N' - [1-(1-ナフチルセチル) ピ
ペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン
塩酸塩

【化92】



融点 228-229°C

¹H-NMR ($DMSO$, 400MHz) δ : 1.00-1.15 (m, 2H), 1.21 (t, $J=6.8Hz$, 3H), 1.63-1.75 (m, 4H), 1.80 (br d, $J=11.2Hz$, 2H), 2.60-2.78 (m, 1H), 2.80 (d, $J=7.3Hz$, 2H), 2.86-2.96 (m, 6H), 3.32 (s, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.37-4.44 (m, 1H), 7.33 (d, $J=6.8Hz$, 1H), 7.45 (d, $J=6.8Hz$, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.82 (d, $J=7.8Hz$, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.81 (br s, 4H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 382 ($M+H$)⁺

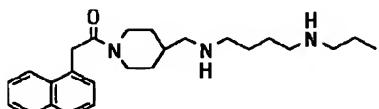
実施例 4 8

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-プロピル-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化9 3】

融点. 232-234°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.99 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.05-1.18 (m, 2H), 1.66-1.99 (m, 9H), 2.67-3.14 (m, 10H), 4.02 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 7.29-7.51 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.95 (d, J=7.8Hz, 1H)



元素分析 (C₂₅H₃₇N₃O · 2HCl · O · 1H₂Oとして)

計算値 ; C, 63.85 ; H, 8.40; N, 8.93 ; Cl, 15.08

実験値 63.83 8.34 8.89 14.82

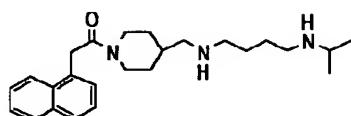
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 396 ($M+H$)⁺

実施例 4 9

N-イソプロピル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化9 4】

融点. 242-243°C ¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.05-1.21 (m, 7H), 1.33 (br s, 6H), 1.77-2.01 (m, 7H), 2.74 (m, 1H), 2.88 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.97-3.17 (m, 6H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H)



元素分析 (C₂₅H₃₇N₃O · 2HCl · O · 3H₂Oとして)

計算値 ; C, 63.36 ; H, 8.42 ; N, 8.87 ; Cl, 14.96

実験値 63.41 8.32 8.64 14.96

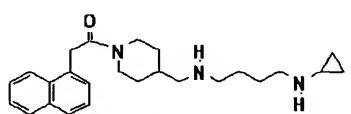
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 396 ($M+H$)⁺

実施例 5 0

N-シクロプロピロピル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化9 5】

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 0.98-1.09 (m, 4H), 1.20-1.43 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 4H), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.06 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.25-3.37 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.73-4.85 (m, 1H), 7.49 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.56-7.72 (m, 3H), 7.96 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.3Hz, 1H)



元素分析 (C₂₅H₃₅N₃O · 2HCl · O · 2H₂Oとして)

計算値 ; C, 63.88 ; H, 8.02 ; N, 8.94 ; Cl, 15.08

実験値 63.74 8.07 8.78 15.11

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 393 ($M+H$)⁺

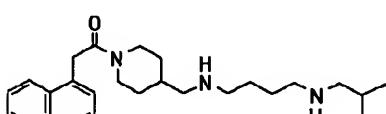
実施例 5 1

N-イソブチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化9 6】

融点 234-235°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 1.03-1.27 (m, 4H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.73-1.90 (m, 4H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.88 (dd, J=18.6 and 7.3 Hz, 4H), 3.04 (m, 4H), 3.12-3.20 (m, 1H), 4.07 (br d, J=13.2Hz, 1H), 4.22 (1/2 AB q, J=16.1Hz, 1H), 4.25 (1/2 AB q, J=16.1Hz, 1H), 4.64 (br d, J=13.7Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.00 (d, J=7.8 Hz, 1H)



元素分析 (C₂₆H₃₉N₃O · 2HCl · O · 2H₂Oとして)

計算値 ;C, 64.24 ;H, 8.58 ;N, 8.64 ;Cl, 14.59

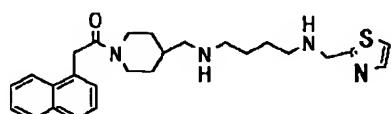
実験値 64.19 8.59 8.47 14.55

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 410 (M+H)⁺

実施例 5 2

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(チアゾール-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化97】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-2.03 (m, 9H), 2.71-3.19 (m, 8H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.71 (d, J=3.4Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H)



元素分析 (C₂₆H₃₄N₄O₁S · 2HCl · 0.6H₂Oとして)

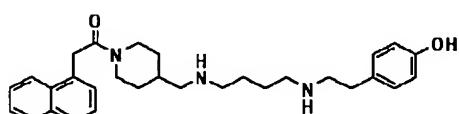
計算値 ; C, 58.44 ; H, 7.02; N, 10.48 ;Cl, 13.27

実験値 58.71 7.16 10.18 12.91

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

実施例 5 3

N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N'-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化98】



元素分析 (C₃₀H₃₉N₃O₂ · 2HCl · H₂Oとして)

計算値: C, 63.82; H, 7.68; N, 7.44; Cl, 12.56

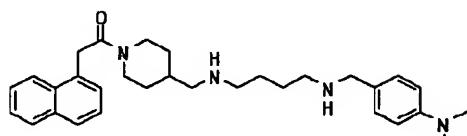
実験値 63.78 7.76 7.21 12.33

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 474 (M+H)⁺

実施例 5 4

N-(4-ジメチルアミノベンジル)-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化99】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.1-1.25 (m, 3H), 1.7-1.9 (m, 5H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.73 (t, J=11.7Hz, 1H), 2.90 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.0-3.2 (m, 5H), 3.28-3.31 (m, 6H), 4.06 (d, J=13.7Hz, 1H), 4.17-4.24 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.62 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.43 (t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.45-7.55 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, J=8.3Hz, Ar), 7.88 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar)



元素分析 (C₃₁H₄₂N₄O · 3HCl · 1.5H₂Oとして)

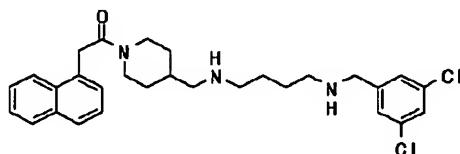
計算値: C, 59.76; H, 7.76; N, 8.99; Cl, 17.07

実験値 59.91 7.89 9.01 16.78

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 487 (M+H)⁺

実施例 5 5

N-(3,5-ジクロロベンジル)-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化100】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.1-1.2 (m, 3H), 1.7-1.9 (m, 5

H), 1.95-2.1(m, 1H), 2.65-3.2(m, 8H), 3.5-3.65(m, 1H), 3.9-4.25(m, 4H), 4.45-4.6(m, 1H), 7.27-7.33(m, 2H, Ar), 7.4

元素分析 (C₂₉H₃₅C₁₂N₃O · 2 · 4HCl · 1 · 2H₂Oとして)

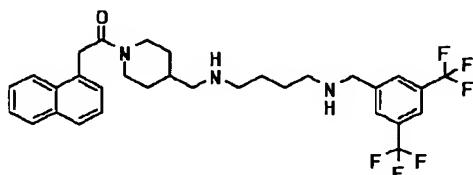
計算値: C, 56.03; H, 6.45; N, 6.76; Cl, 25.09

実験値 56.24 6.36 6.40 25.03

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 512 (M+H)⁺

実施例 5 6

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化101】



元素分析 (C₂₉H₃₅C₁₂N₃O · 2 · 2HCl · 2 · 1H₂Oとして)

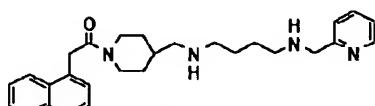
計算値: C, 53.37; H, 5.98; N, 6.02; Cl, 11.18

実験値 53.62 6.28 5.68 11.33

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 580 (M+H)⁺

実施例 5 7

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2-ピリジルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化102】



元素分析 (C₂₈H₃₆N₄O · 3HCl · 0 · 5H₂Oとして)

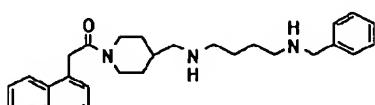
計算値: C, 59.73; H, 7.16; N, 9.95; Cl, 18.89

実験値 59.77 6.77 10.05 18.62

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 445 (M+H)⁺

実施例 5 8

N-ベンジル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化103】



元素分析 (C₂₉H₃₇N₃O · 2HCl · 0 · 5H₂Oとして)

計算値: C, 66.28; H, 7.67; N, 8.00; Cl, 13.49

実験値 66.34 7.74 7.78 13.72

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 444 (M+H)⁺

実施例 5 9

N-(4-クロロベンジル)-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-

3-7.58(m, 5H, Ar), 7.79-7.95(m, 3H, Ar)

融点 74-76°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.14-1.25(m, 2H), 1.82(m, 6H), 2.05(s, 1H), 2.7-2.8(m, 1H), 2.84(s, 2H), 2.98(s, 2H), 3.13(s, 3H), 3.93(q, J=6.1Hz, 1H), 4.22(s, 2H), 4.35(s, 2H), 4.55-4.6(m, 1H), 7.3-7.35(m, 1H, Ar), 7.44(t, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.47-7.54(m, 2H, Ar), 7.80(d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.88(d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.96(d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 8.06(s, 1H, Ar), 8.25(s, 2H, Ar)

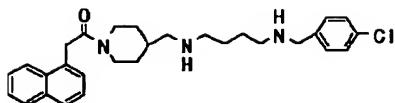
融点 198-203°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.10(m, 2H), 1.64-1.85(m, 6H), 2.00(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.80(m, 2H), 2.89(m, 2H), 3.00(m, 2H), 3.08(m, 1H), 4.05(m, 1H), 4.16(s, 2H), 4.32(s, 2H), 4.38(m, 1H), 7.33(d, J=7.3Hz, 1H), 7.45(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.58(d, J=7.8Hz, 1H), 7.82(d, J=7.8Hz, 1H), 7.93(m, 3H), 8.65(d, J=4.9Hz, 1H), 9.00(m, 2H), 9.42(m, 2H)

融点 224-227°C ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 1.09(m, 2H), 1.63-1.87(m, 6H), 2.00(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.72-2.98(m, 6H), 3.08(m, 1H), 4.05(m, 1H), 4.12(s, 2H), 4.16(s, 2H), 4.38(m, 1H), 7.33(d, J=6.8Hz, 1H), 7.42(m, 5H), 7.52(m, 1H), 7.58(m, 2H), 7.82(d, J=8.3Hz, 1H), 7.94(m, 2H), 9.01(m, 2H), 9.43(m, 2H)

-ブタンジアミン 塩酸塩

【化104】



融点 241-243℃

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.06-1.29(m, 2H), 1.70-1.90

元素分析 (C₂₉H₃₆N₃OCl · 2HCl · O · 3H₂Oとして)

計算値: C, 62.60; H, 6.99; N, 7.55; Cl, 19.12

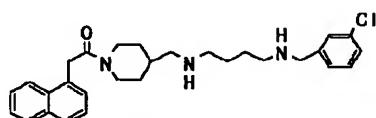
実験値 62.81 6.97 7.08 19.20

質量分析値(FAB-MS) m/z : 478 (M+H)⁺

実施例 6 0

N-(3-クロロベンジル)-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化105】



元素分析 (C₂₉H₃₆N₃OCl · 2HCl · O · 5H₂Oとして)

計算値: C, 62.20; H, 7.02; N, 7.50; Cl, 18.99

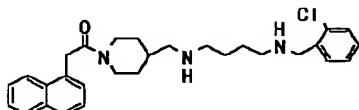
実験値 62.18 6.97 7.49 19.05

質量分析値(FAB-MS) m/z : 478 (M+H)⁺

実施例 6 1

N-(2-クロロベンジル)-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化106】



元素分析 (C₂₉H₃₆N₃OCl · 2HCl · O · 5H₂Oとして)

計算値: C, 62.20; H, 7.02; N, 7.50; Cl, 18.99

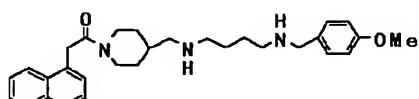
実験値 62.18 7.15 7.46 19.08

質量分析値(FAB-MS) m/z : 478 (M+H)⁺

実施例 6 2

N-(4-メトキシベンジル)-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化107】



元素分析 (C₃₀H₃₉N₃O₂Cl · 2HCl · O · 1H₂Oとして)

計算値: C, 65.71; H, 7.57; N, 7.66; Cl, 12.93

実験値 65.85 7.58 7.09 12.98

質量分析値(FAB-MS) m/z : 474 (M+H)⁺

実施例 6 3

(m, 6H), 2.03(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.90(d, J=7.33Hz, 2H), 3.00-3.25(m, 5H), 4.06(d, J=13.18Hz, 1H), 4.20(s, 2H), 4.20-4.28(m, 2H), 4.63(d, J=13.19Hz, 1H), 7.33(d, J=7.33Hz, 1H), 7.41-7.55(m, 7H), 7.79(d, J=8.30Hz, 1H), 7.87(d, J=8.79Hz, 1H), 8.00(d, J=8.30Hz, 1H)

元素分析 (C₂₉H₃₆N₃OCl · 2HCl · O · 3H₂Oとして)

計算値: C, 62.60; H, 6.99; N, 7.55; Cl, 19.12

実験値 62.81 6.97 7.08 19.20

質量分析値(FAB-MS) m/z : 478 (M+H)⁺

融点 222-224℃

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.06-1.28(m, 2H), 1.70-1.90(m, 6H), 2.05(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.90(d, J=6.83Hz, 2H), 3.00-3.20(m, 5H), 4.06(d, J=13.67Hz, 1H), 4.21(s, 2H), 4.19-4.26(m, 2H), 4.62(d, J=13.19Hz, 1H), 7.33(d, J=6.84Hz, 1H), 7.40-7.54(m, 6H), 7.60(s, 1H), 7.79(d, J=8.30Hz, 1H), 7.87(d, J=7.32Hz, 1H), 8.00(d, J=7.82Hz, 1H)

融点 213-217℃

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.15-1.25(m, 2H), 1.70-1.90(m, 6H), 2.03(m, 1H), 2.74(m, 1H), 2.90(d, J=6.83Hz, 2H), 3.00-3.20(m, 5H), 4.06(d, J=13.67Hz, 1H), 4.20(AB q, J=6.11Hz, 1H), 4.26(AB q, J=16.11Hz, 1H), 4.38(s, 2H), 4.62(d, J=13.19Hz, 1H), 7.33(d, J=6.84Hz, 1H), 7.37-7.56(m, 6H), 7.64-7.66(m, 1H), 7.80(d, J=8.30Hz, 1H), 7.87-7.90(m, 1H), 8.00(d, J=7.82Hz, 1H)

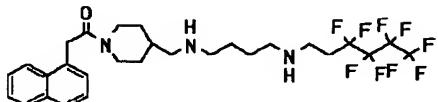
融点 244-246℃

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.15-1.28(m, 2H), 1.70-1.90(m, 6H), 2.02(m, 1H), 2.74(td, J=13.18 and 2.44Hz, 1H), 2.89(d, J=7.32Hz, 2H), 3.00-3.20(m, 5H), 3.81(s, 3H), 4.06(d, J=13.67Hz, 1H), 4.13(s, 2H), 4.20(AB q, J=16.60Hz, 1H), 4.26(AB q, J=16.60Hz, 1H), 4.62(d, J=13.19Hz, 1H), 6.99(d, J=8.78Hz, 2H), 7.33(d, J=6.84Hz, 1H), 7.35-7.60(m, 5H), 7.80(d, J=8.30Hz, 1H), 7.89(d, J=7.81Hz, 1H), 8.00(d, J=8.31Hz, 1H)

N-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-ノナフル

オロヘキシル) -N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化108】



元素分析 ($C_{28}H_{36}N_3O_2 \cdot 2HCl$ として)

計算値 : C, 50.00; H, 5.40 ; N, 6.25 ; Cl, 10.54

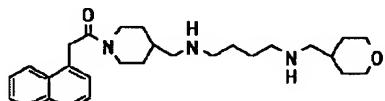
実験値 49.76 5.52 6.11 10.44

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 600 ($M+H$)⁺

実施例 6 4

N - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N' - (4H-テトラヒドロピラン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化109】



元素分析 ($C_{28}H_{41}N_3O_2 \cdot 2.1HCl \cdot H_2O$ として)

計算値: C, 61.57 ; H, 8.32 ; N, 7.69 ; Cl, 13.63

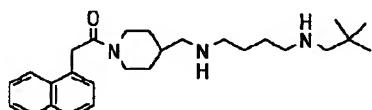
実験値 61.64 8.36 8.08 13.49

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 452 ($M+H$)⁺

実施例 6 5

N - (2, 2-ジメチルプロピル) -N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化110】



元素分析 ($C_{27}H_{41}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 : C, 64.14 ; H, 8.77 ; N, 8.31 ; Cl, 14.02

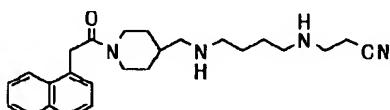
実験値 64.33 8.61 7.92 13.85

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 424 ($M+H$)⁺

実施例 6 6

N - (2-シアノエチル) -N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化111】



元素分析 ($C_{25}H_{34}N_4O \cdot 2HCl \cdot 0.8H_2O$ として)

計算値; C, 60.80 ; H, 7.62 ; N, 10.85

実験値 61.27 7.62 10.85

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.10 (m, 2H), 1.60-1.85 (m, 6H), 1.97 (m, 1H), 2.55-3.30 (m, 12H), 4.03 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 7.33 (d, J=6.84Hz, 1H, Ar), 7.45 (t, J=6.84Hz, 1H, Ar), 7.52-7.54 (m, 2H, Ar), 7.82 (d, J=8.30Hz, 1H, Ar), 7.90-7.97 (m, 2H, Ar), 8.80 (br, 2H, N⁺H₂), 9.35 (br, 2H, N⁺N₂)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.00-1.27 (m, 2H), 1.57-1.85 (m, 10H), 1.98 (m, 2H), 2.63 (t, J=11.72Hz, 1H), 2.75-2.94 (m, 8H), 3.08 (t, J=12.21Hz, 1H), 3.26 (dd, J=11.72 and 1.46Hz, 2H), 3.85 (dd, J=11.72 and 1.95Hz, 2H), 4.05 (d, J=1.2.70Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (d, J=12.70Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.34Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.30Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.94 (br, 4H, N⁺H₂)

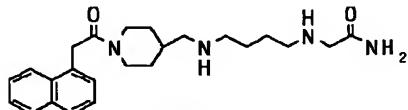
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.07 (s, 9H), 1.15-1.75 (m, 2H), 1.79-2.04 (m, 7H), 2.71-3.17 (m, 10H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.53 (m, 4H), 7.80 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.99 (m, 1H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 407 ($M+H$)⁺

実施例 6.7

N-(カルバモイルメチル)-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化112】



元素分析 (C₂₄H₃₄N₄O₂ · 2 HCl · 1 · 2 H₂O として)

計算値 : C, 57.07 ; H, 7.66 ; N, 11.09 ; Cl, 14.04

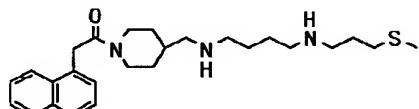
実験値 56.82 7.52 10.78 14.43

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 411 ($M+H$)⁺

実施例 6.8

N-[2-(メチルチオ)エチル]-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化113】



元素分析 (C₂₆H₃₉N₃O₂ · 2 HCl · 1 · 5 H₂O として)

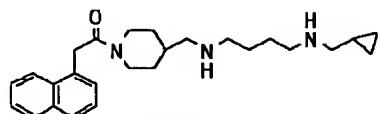
計算値 : C, 57.66 ; H, 8.19 ; N, 7.76 ; Cl, 13.09 ; S, 5.92

実験値 57.89 8.19 7.41 13.05 6.20

実施例 6.9

N-(シクロプロピルメチル)-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化114】



元素分析 (C₂₆H₃₇N₃O · 2 HCl · 0 · 9 H₂O として)

計算値 : C, 62.87 ; H, 8.28 ; N, 8.46 ; Cl, 14.27

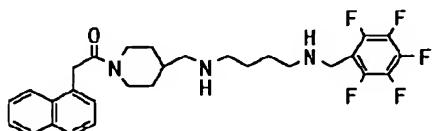
実験値 63.17 8.31 8.09 14.12

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 408 ($M+H$)⁺

実施例 7.0

N-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-N'-(ペンタフルオロベンジル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化115】



元素分析 (C₂₉H₃₂F₅N₃O · 2 HCl · 0 · 3 H₂O として)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.10-1.22 (m, 2H), 1.75-2.04 (m, 7H), 2.74 (m, 1H), 2.90 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.04-3.18 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.33-7.55 (m, 4H), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H)

計算値: C, 56.92; H, 5.70; N, 6.87 ;Cl, 11.59; F, 15.52

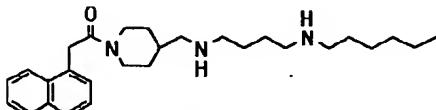
実験値 56.97 5.79 6.79 11.60 15.13

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 534 (M+H) +

実施例 7 1

N-ヘキシル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル)
ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミ
ン 塩酸塩

【化116】



融点. 242-244°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.92 (m, 3H), 1.09-1.22 (m, 2H),
1.35 (m, 6H), 1.68-2.03 (m, 9H), 2.74 (m, 1H), 2.90 (d, J=6.8Hz,
2H), 2.97-3.17 (m, 7H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.64 (m,
1H), 7.32-7.55 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (m, 1H),
7.99 (d, J=7.8Hz, 1H)

元素分析 (C₂₈H₄₃N₃O · 2.2HCl · 0.1H₂O として)

計算値 : C, 64.71 ;H, 8.81 ;N, 8.09 ;Cl, 15.01

実験値 64.49 8.84 8.39 14.68

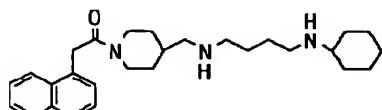
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 438 (M+H) +

実施例 7 2

N-シクロヘキシル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル)
ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタン
ジアミン 塩酸塩

【化117】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-1.38 (m, 7H), 1.68-2.11
(m, 12H), 2.74 (m, 1H), 2.89 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.97-3.17 (m,
6H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H),
7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H)



元素分析 (C₂₈H₄₁N₃O · 2HCl · H₂O として)

計算値 : C, 63.87 ;H, 8.61 ;N, 7.98 ;Cl, 13.47

実験値 63.58 8.97 7.84 13.71

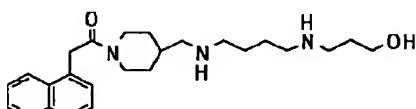
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 436 (M+H) +

実施例 7 3

N - (3-ヒドロキシプロピル) - N' - [1 - (1-
ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -
1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化118】

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-1.26 (m, 2H), 1.77-2.03
(m, 9H), 2.74 (m, 1H), 2.88 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.97-3.17 (m, 9H),
3.68 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.64
(m, 1H), 7.32-7.55 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (m, 1H),
7.98 (d, J=8.3Hz, 1H)



元素分析 (C₂₅H₃₇N₃O₂ · 2HCl · 0.75H₂O として)

計算値 : C, 60.29 ;H, 8.20 ;N, 8.44 ;Cl, 14.24

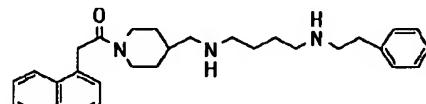
実験値 60.32 8.41 8.39 14.39

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 412 (M+H) +

実施例 7 4

N-フェニル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル)
ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジ
アミン 塩酸塩

【化119】



融点. 239-240°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.07-1.20 (m, 2H), 1.77-2.01
(m, 7H), 2.74 (m, 1H), 2.89 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.97-3.17 (m, 9H),
4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.25-7.54 (m, 9H)

H), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(m, 1H), 7.98(d, J=8.3Hz, 1H)

元素分析 (C₃₀H₃₉N₃O · 2HCl · 0.1H₂Oとして)

計算値: C, 67.68; H, 7.80; N, 7.89; Cl, 13.32

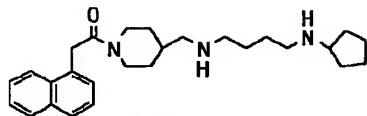
実験値 67.67 7.78 7.73 13.47

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 458 (M+H)⁺

実施例 75

N-シクロヘンチル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化120】



元素分析 (C₂₇H₃₉N₃O · 2HCl · 0.5H₂Oとして)

計算値: C, 64.40; H, 8.41; N, 8.34; Cl, 14.08

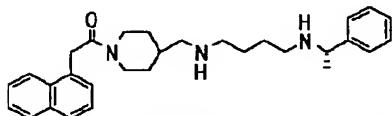
実験値 64.59 8.48 8.21 14.11

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 422 (M+H)⁺

実施例 76

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(S)-1-(フェニル)エチル)-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化121】



元素分析 (C₃₀H₃₉N₃O · 2HCl · H₂Oとして)

計算値: C, 65.68; H, 7.90; N, 7.66; Cl, 12.92

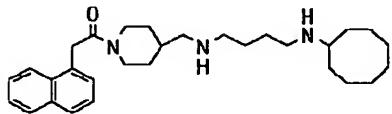
実験値 66.05 8.29 7.51 12.73

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 458 (M+H)⁺

実施例 77

N-シクロオクチル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化122】



元素分析 (C₃₀H₄₅N₃O · 2.7HCl · 1.2H₂Oとして)

計算値: C, 61.72; H, 8.65; N, 7.20; Cl, 16.40

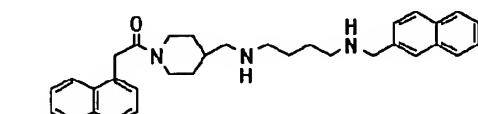
実験値 61.73 8.82 6.92 16.28

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 464 (M+H)⁺

実施例 78

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2-ナフチルメチル)-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化123】



融点. 235-236°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-1.19(m, 2H), 1.82-2.01

(m, 7H), 2.72 (m, 1H), 2.87 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.02-3.14 (m, 5H), 4.04 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 7.3

1-7.61 (m, 8H), 7.77-8.03 (m, 6H)

元素分析 (C₃₃H₃₉N₃O · 2HCl · O · 4H₂Oとして)

計算値 : C, 69.07 ; H, 7.34 ; N, 7.32 ; Cl, 12.36

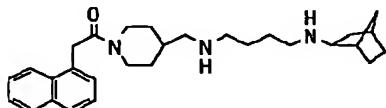
実験値 69.17 7.37 7.26 12.41

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 494 (M+H)⁺

実施例 7 9

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ノルボルナン-2-イル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化124】



元素分析 (C₂₉H₄₁N₃O · 2HCl · O · 9H₂Oとして)

計算値 : C, 64.89 ; H, 8.41 ; N, 7.83 ; Cl, 13.21

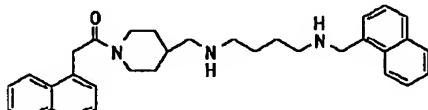
実験値 64.98 8.62 7.74 13.24

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 448 (M+H)⁺

実施例 8 0

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(1-ナフチルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化125】



元素分析 (C₃₃H₃₉N₃O · 2HCl · 2H₂Oとして)

計算値 : C, 65.77 ; H, 7.53 ; N, 6.97

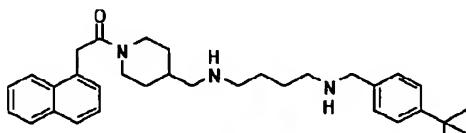
実験値 65.78 7.68 6.87

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 494 (M+H)⁺

実施例 8 1

N-[4-(t-ブチル)ベンジル]-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化126】



質量分析値 (FAB-MS) m/z : 500 (M+H)⁺

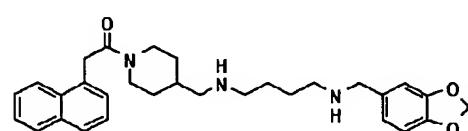
実施例 8 2

N-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化127】

融点 234-235°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.05-1.3 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.75-1.9 (m, 6H), 1.95-2.1 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.91 (d, J=7.3Hz, 2H), 3.0-3.2 (m, 5H), 4.06 (d, J=13.7Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.24 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.7Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.41-7.45 (m, 3H, Ar), 7.48-7.55 (m, 4H, Ar), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.89 (m, 1H, Ar), 8.00 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar)



融点 266-268°C

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.05-1.15(m, 2H), 1.70(br, 4H), 1.79(d, J=13.2Hz, 1H), 1.97(br, 1H), 2.63(t, J=14.7Hz, 1H), 2.8-2.9(m, 6H), 3.08(m, 1H), 4.0-4.1(m, 3H), 4.16(s, 2H), 4.39(d, J=12.7Hz, 1H), 6.05(s, 2H), 6.96(d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.02(dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H, Ar), 7.19(d, J=1.0H

元素分析 (C₃₀H₃₇N₃O₃ · 2HClとして)

計算値: C, 64.28; H, 7.01; N, 7.50; Cl, 12.65

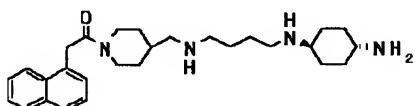
実験値 63.99 7.09 7.50 12.55

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 488 (M+H)⁺

実施例 8 3

N-（トランス-4-アミノシクロヘキシル）-N' - [1-（1-ナフチルアセチル）ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブantanジアミン 塩酸塩

【化128】



元素分析 (C₂₈H₄₂N₄O · 3HCl · 1.5H₂Oとして)

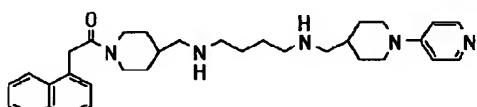
計算値: C, 57.29; H, 8.24; N, 9.54

実験値 57.70 7.82 8.97

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

実施例 8 4

N- [1-（1-ナフチルアセチル）ピペリジン-4-イルメチル] - N' - [1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブantanジアミン 塩酸塩
【化129】



元素分析 (C₃₃H₄₅N₅O · 3HCl · 3H₂Oとして)

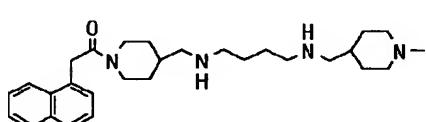
計算値: C, 57.35; H, 7.87; N, 10.13; Cl, 15.39

実験値 57.78 7.58 9.45 15.36

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 528 (M+H)⁺

実施例 8 5

N-（1-メチルピペリジン-4-イルメチル）-N' - [1-（1-ナフチルアセチル）ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブantanジアミン 塩酸塩
【化130】



元素分析 (C₂₉H₄₄N₄O · 3HCl · 0.8H₂Oとして)

計算値: C, 59.19; H, 8.32; N, 9.52; Cl, 18.07

実験値 59.27 7.97 9.43 17.70

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H)⁺

実施例 8 6

N- [1-（3-アミノプロピル）ピペリジン-4-イ

z, 1H, Ar), 7.33(d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.45(t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.49-7.54(m, 2H, Ar), 7.82(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.91-7.97(m, 2H, Ar), 8.85(br m, 2H, N⁺H₂), 9.22(br m, 2H, N⁺H₂)

元素分析 (C₃₀H₃₇N₃O₃ · 2HClとして)

計算値: C, 64.28; H, 7.01; N, 7.50; Cl, 12.65

実験値 63.99 7.09 7.50 12.55

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 488 (M+H)⁺

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.09(m, 1H), 1.28-1.58(m, 3H), 1.58-1.87(m, 7H), 8.8-2.21(m, 6H), 2.63(m, 1H), 2.69-3.00(m, 7H), 3.08(m, 1H), 3.43(m, 1H), 4.05(m, 1H), 4.16(s, 2H)(m, 1H), 7.33(d, J=6.8Hz, 1H), 7.45(t, J=7.6Hz, 1H)(m, 2H), 7.82(d, J=8.3Hz, 1H), 7.94(m, 2H), (m, 3H), 8.50-9.38(broad m, 7H)

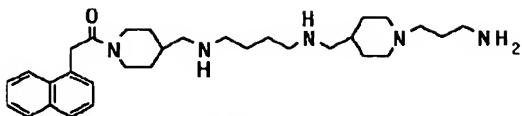
融点. 225-230℃

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.16-1.43(m, 4H), 1.85-2.06(m, 10H), 2.80(m, 1H), 2.91-3.20(m, 12H), 4.20(m, 1H), 4.24(m, 2H), 4.30(m, 2H), 4.65(m, 1H), 7.17(d, J=7.8Hz, 2H), 7.33-7.54(m, 4H), 7.80(d, J=7.8Hz, 1H), 7.88(d, J=7.8Hz, 1H), 8.00(d, J=7.8Hz, 1H), 8.10(d, J=7.3Hz, 2H)

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.09-1.22(m, 2H), 1.62-2.11(m, 12H), 2.73(m, 1H), 2.85(s, 3H), 2.90(d, J=6.8Hz, 2H), 2.99-3.17(m, 9H), 3.50(m, 2H), 4.05(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.63(m, 1H), 7.31-7.54(m, 4H), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H), 7.87(m, 1H), 7.98(d, J=7.8Hz, 1H)

塩酸塩

【化131】



元素分析 ($C_{31}H_{49}N_5O \cdot 4HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 : C, 54.71 ; H, 8.29; N, 10.29

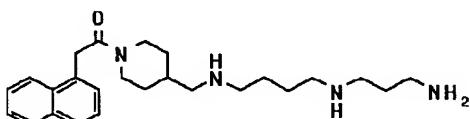
実験値 55.08 8.05 9.87

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 508 ($M+H$)⁺

実施例87

N-(3-アミノプロピル)-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化132】

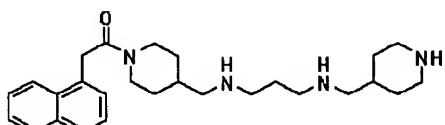


質量分析値 (FAB-MS) m/z : 411 ($M+H$)⁺

実施例88

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-ブロパンジアミン 塩酸塩

【化133】



元素分析 ($C_{27}H_{40}N_4O \cdot 3HCl \cdot 0.75H_2O$ として)

計算値: C, 57.96 ; H, 8.02 ; N, 10.01

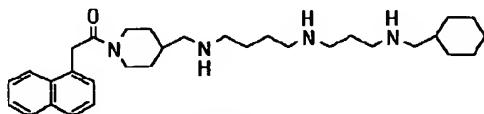
実験値 57.62 7.78 9.76

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 437 ($M+H$)⁺

実施例89

N-[3-(シクロヘキシルメチルアミノ)プロピル]-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化134】



元素分析 ($C_{32}H_{50}N_4O \cdot 3HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値 : C, 61.48 ; H, 8.71 ; N, 8.96 ; Cl, 17.01

実験値 61.48 8.64 8.82 17.05

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 507 ($M+H$)⁺

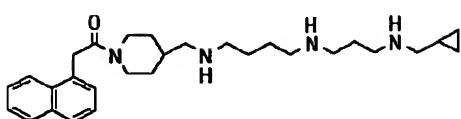
実施例90 N-[3-(シクロプロピルメチルアミノ)プロピル]-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピ

融点. 230℃以上

¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.09-2.14 (m, 16H), 2.70-3.20 (m, 16H), 3.60 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.31-7.52 (m, 4H), 7.79 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.98 (m, 1H)

¹H-NMR (CD_3OD , 500MHz) δ : 1.08-1.25 (m, 2H), 1.83 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.11 (quint, $J=7.6Hz$, 2H), 2.75 (t, $J=11.7Hz$, 1H), 2.92 (d, $J=7.3Hz$, 2H), 4.07 (d, $J=14.2Hz$, 1H), 4.24 (AB q, $J=16.1Hz$, 2H), 4.63 (d, $J=13.7Hz$, 1H), 7.34 (d, $J=7.3Hz$, 1H, Ar), 7.44 (t, $J=7.6Hz$, 1H, Ar), 7.53 (m, 2H, Ar), 7.80 (d, $J=8.3Hz$, 1H, Ar), 7.89 (d, $J=7.3Hz$, 1H, Ar), 8.00 (d, $J=8.3Hz$, 1H, Ar)

【化135】



元素分析 (C₂₉H₄₄N₃O · 3HCl · 0.6H₂Oとして)

計算値 : C, 59.55 ; H, 8.31 ; N, 9.58 ; Cl, 18.18

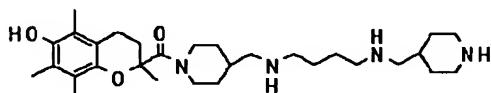
実験値 59.64 8.16 9.47 18.47

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H)⁺

実施例91

N-[1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン塩酸塩

【化136】



元素分析 (C₃₀H₅₀N₄O₃ · 3HCl · H₂Oとして)

計算値 : C, 56.11 ; H, 8.63 ; N, 8.72 ; Cl, 16.56

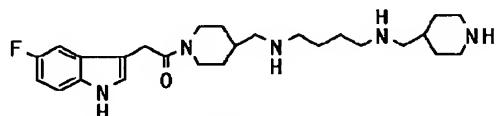
実験値 56.13 8.67 8.47 15.98

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 515 (M+H)⁺

実施例92

N-[1-(5-フルオロインドール-3-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン塩酸塩

【化137】



元素分析 (C₂₆H₄₀N₅O₂F · 3HCl · 2H₂Oとして)

計算値 : C, 51.78 ; H, 7.86 ; N, 11.61 ; Cl, 17.64 ; F, 3.15

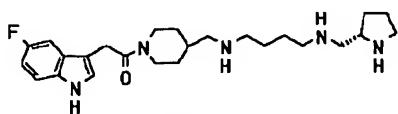
実験値 51.94 7.73 11.43 17.54 3.42

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 458 (M+H)⁺

実施例93

N-[1-(5-フルオロインドール-3-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル] -N'-[[(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン塩酸塩

【化138】



元素分析 (C₂₅H₃₈N₅O₂F · 3HCl · 2H₂Oとして)

計算値: C, 50.98; H, 7.70; N, 11.89; Cl, 18.06

実験値 50.90 7.39 11.50 18.06

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 444 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.43 (m, 2H), 0.71 (m, 2H), 1.08-1.22 (m, 3H), 1.74-2.18 (m, 10H), 2.74 (m, 1H), 2.89-3.17 (m, 13H), 4.05 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.8Hz, 1H)

融点. 221-223°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.22-1.43 (m, 4H), 1.64-2.21 (m, 17H), 2.14 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.61-3.14 (m, 12H), 3.49 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 5.20 (m, 1H)

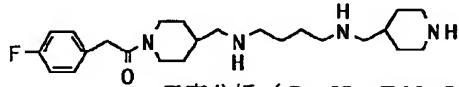
融点. 216-218°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.86 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.50-2.14 (m, 10H), 2.67 (m, 1H), 2.81 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.97-3.05 (m, 9H), 3.41 (m, 2H), 3.79 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.90 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.19-7.31 (m, 3H)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.82-0.92 (m, 1H), 1.05-1.12 (m, 1H), 1.69 (br d, J=12.21Hz, 1H), 1.80-2.20 (m, 9H), 2.33 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.83 (d, J=7.33Hz, 2H), 3.00-3.20 (m, 4H), 3.34-3.50 (m, 5H), 3.80 (AB q, J=15.13Hz, 1H), 3.91 (AB q, J=15.13Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.15 (d, J=13.68Hz, 1H), 4.60 (d, J=13.21Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H)

実施例 9 4

N-[1-(4-フルオロフェニルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化139】



元素分析 ($C_{24}H_{39}FN_4O \cdot 3HCl \cdot O \cdot 2.5H_2O$ として)

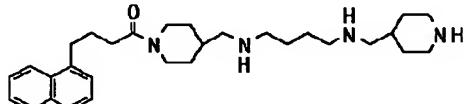
計算値: C, 54.14 ;H, 8.04 ;N, 10.52 ;Cl, 19.97 ;F, 3.57

実験値 54.16 7.86 10.46 19.71 3.48

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 419 ($M+H$)⁺

実施例 9 5

N-[1-[4-(1-ナフチル) プチリル] ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化140】



元素分析 ($C_{30}H_{46}N_4O \cdot 3HCl \cdot O \cdot 5H_2O$ として)

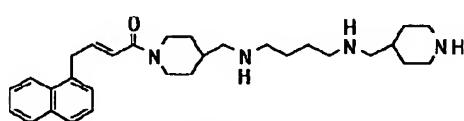
計算値: C, 60.35 ;H, 8.44 ;N, 9.38 ;Cl, 17.81

実験値 60.08 8.31 9.19 17.89

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 479 ($M+H$)⁺

実施例 9 6

N-[1-[4-(1-ナフチル) クロトニル] ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化141】



元素分析 ($C_{30}H_{44}N_4O \cdot 3HCl \cdot H_2O$ として)

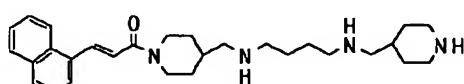
計算値: C, 59.65 ;H, 8.18 ;N, 9.27 ;Cl, 17.61

実験値 59.70 8.02 9.25 17.84

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 477 ($M+H$)⁺

実施例 9 7

N-[1-[トランス-3-(1-ナフチル) アクリロイル] ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化142】



元素分析 ($C_{29}H_{42}N_4O \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値: C, 58.14 ;H, 8.08 ;N, 9.35 ;Cl, 17.75

実験値 58.32 7.84 9.25 17.84

融点. 230℃以上

¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ: 1.00 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.77-2.16 (m, 10H), 2.67 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 9H), 3.42 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.25 (m, 2H)

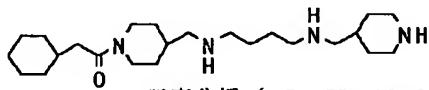
¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ: 1.14 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.83-2.14 (m, 12H), 2.48 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.90-3.12 (m, 13H), 3.41 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 7.33-7.51 (m, 4H), 7.71 (d, $J=7.8Hz$, 1H), 7.84 (d, $J=7.8Hz$, 1H), 8.11 (d, $J=8.3Hz$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 463 ($M+H$)⁺

実施例 9 8

N-[1-(シクロヘキシリルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化143】



元素分析 (C₂₄H₄₆N₄O · 3 HCl として)

計算値: C, 55.86; H, 9.57; N, 10.86; Cl, 20.61

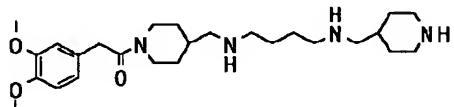
実験値 55.59 9.05 10.82 20.21

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 407 ($M+H$)⁺

実施例 9 9

N-[1-(3,4-ジメトキシフェニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化144】



元素分析 (C₂₆H₄₄N₄O₃ · 3 HCl · O · 2.5 H₂O として)

計算値: C, 54.35; H, 8.33; N, 9.75; Cl, 18.51

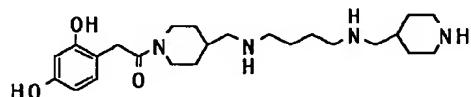
実験値 54.24 8.24 9.67 18.32

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 461 ($M+H$)⁺

実施例 10 0

N-[1-(2,4-ジヒドロキシフェニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化145】



元素分析 (C₂₄H₄₀N₄O₃ · 3 HCl · 3.5 H₂O として)

計算値: C, 47.64; H, 8.33; N, 9.26

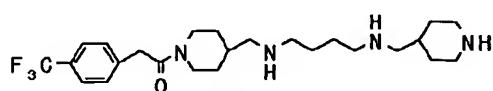
実験値 47.80 7.90 9.57

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 433 ($M+H$)⁺

実施例 10 1

N-(ピペリジン-4-イルメチル)-N'-[1-(4-トリフルオロメチルフェニルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化146】



元素分析 (C₂₆H₃₉F₃N₄O · 3 HCl · O · 5 H₂O として)

計算値: C, 71.22; H, 8.49; N, 6.56; Cl, 18.12; F, 9.71

実験値 70.78 6.93 9.35 17.80 9.77

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.98-2.28 (m, 25H), 2.65 (m, 1H), 2.95-3.16 (m, 13H), 3.43 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.58 (m, 1H)

計算値 ;C, 65.56 ;H, 6.83;N, 9.27 ;Cl, 11.72

実験値 65.50 6.74 9.28 12.02

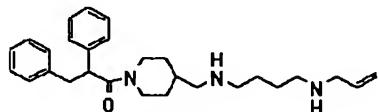
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 523 (M+H)⁺

実施例 106

N-アリル-N'-(1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化151】

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.15 (m, 0.5H), 0.55 (m, 0.5H), 0.79 (m, 1H), 1.40-1.85 (m, 7H), 2.40-2.88 (m, 8H), 3.28 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.85-4.07 (m, 2H), 4.27-4.38 (m, 2H), 5.34-5.50 (m, 2H), 5.92 (m, 1H), 7.12-7.35 (m, 10H, Ar), 8.70-9.26 (br, 4H, N⁺H₂)



元素分析 (C₂₈H₃₉N₃O · 2 HCl · 0.25 H₂O として)

計算値 ;C, 65.81 ;H, 8.18 ;N, 8.22 ;Cl, 13.87

実験値 65.71 8.21 8.21 14.16

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 434 (M+H)⁺

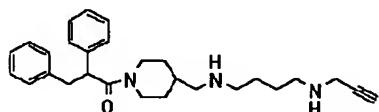
実施例 107

N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-ブロパギル-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化152】

融点 213-5 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.15 (m, 0.5H), 0.54 (m, 0.5H), 0.79 (m, 1H), 1.40-1.85 (m, 7H), 2.40-2.96 (m, 10H), 3.25 (m, 1H), 3.88 (d, J=5.86Hz, 2H), 3.90-4.08 (m, 1H), 4.26-4.38 (m, 2H), 7.13-7.36 (m, 10H, Ar), 8.75-8.90 (br, 2H, N⁺H₂), 9.47 (br, 2H, N⁺H₂)



元素分析 (C₂₈H₃₇N₃O · 2 HCl · 0.5 H₂O として)

計算値 ;C, 65.49 ;H, 7.85 ;N, 8.18 ;Cl, 13.18

実験値 65.69 7.75 8.24 14.10

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 432 (M+H)⁺

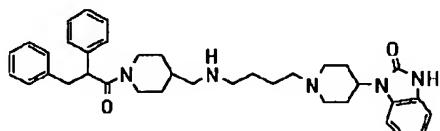
融点 252-4 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.15 (m, 0.5H), 0.55 (m, 0.5H), 0.82 (m, 1H), 1.40-1.95 (m, 11H), 2.40-3.25 (m, 10H), 3.32 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.90-4.06 (m, 1H), 4.25-4.40 (m, 3H), 4.59 (m, 1H), 7.00 (m, 3H, Ar), 7.10-7.40 (m, 10H, Ar), 7.68 (m, 1H, Ar), 8.85-9.20 (m, 2H, N⁺H₂), 10.98 (s, 1H, NH), 1.23 (br, 1H, N⁺H)

実施例 108

4-[4-[4-(1,3-ジヒドロベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ブチルアミノメチル]-1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン 塩酸塩

【化153】



元素分析 (C₃₇H₄₇N₅O₂ · 2 HCl · H₂O として)

計算値 ;C, 64.90 ;H, 7.51 ;N, 10.23 ;Cl, 10.36

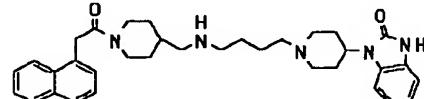
実験値 64.94 7.54 10.06 10.53

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 594 (M+H)⁺

実施例 109

4-[4-[4-(1,3-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン-1-イル]ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩

【化154】



融点 254-6 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.04-1.18 (m, 2H), 1.67-1.9

3 (m, 10H), 1.99 (m, 1H), 2.64 (t, J=11.72Hz, 1H), 2.78-2.97
 (m, 6H), 3.04-3.20 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 4.06 (d, J=13.19Hz,
 1H), 4.17 (s, 2H), 4.40 (d, J=13.18Hz, 1H), 4.62 (m, 1H),
 7.00 (m, 3H, Ar), 7.33 (d, J=6.83Hz, 1H, Ar), 7.46 (t, J=8.30

Hz, 1H, Ar), 7.49-7.55 (m, 2H, Ar), 7.64 (m, 1H, Ar), 7.82 (d,
 J=8.30Hz, 1H, Ar), 7.87-7.95 (m, 2H, Ar), 8.89 (br, 2H, N
 +H₂), 10.95 (s, 1H, NH), 11.10 (br, 1H, N⁺H)

元素分析 (C₃₄H₄₃N₅O₂ · 2 HCl · H₂O として)

計算値; C, 63.34 ;H, 7.35 ;N, 10.86 ;Cl, 11.00

実験値 63.49 7.34 10.50 10.93

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 554 (M+H)⁺

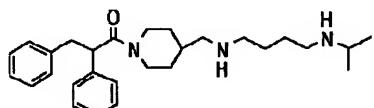
実施例 110

N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ペペリジン-4-イルメチル]-N'-イソプロピルアミン 塩酸塩

融点. 204-205°C

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 0.27 (m, 0.5H), 0.63 (m, 0.5H),
 0.94 (m, 1H), 1.32-1.89 (m, 14H), 2.52-3.03 (m, 9H), 4.04-4.
 60 (m, 4H), 7.06-7.29 (m, 10H)

【化155】



元素分析 (C₂₈H₄₁N₃O · 2 HCl · 0.3 H₂O として)

計算値; C, 65.43 ;H, 8.55 ;N, 8.18 ;Cl, 13.80

実験値 65.50 8.71 8.12 13.60

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 436 (M+H)⁺

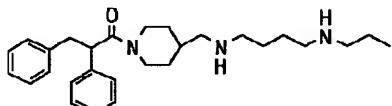
実施例 111

N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ペペリジン-4-イルメチル]-N'-ブロピルアミン 塩酸塩

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 0.27 (m, 0.5H), 0.63 (m, 0.5H),
 0.94-1.12 (m, 4H), 1.32-1.89 (m, 12H), 2.52-3.03 (m, 10

H), 4.04-4.60 (m, 3H), 7.06-7.29 (m, 10H)

【化156】



元素分析 (C₂₈H₄₁N₃O · 2 HCl として)

計算値; C, 66.13 ;H, 8.52 ;N, 8.26 ;Cl, 13.94

実験値 65.98 8.63 8.20 13.86

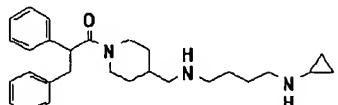
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 436 (M+H)⁺

実施例 112

N-シクロプロピロピル-N'-(1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ペペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) δ: 0.21-0.35 (m, 0.5H), 0.55-0.72
 (m, 0.5H), 0.80-1.02 (m, 5H), 1.40-2.00 (m, 7H), 2.48-3.2
 3 (m, 10H), 3.33-3.48 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 1H), 4.15-4.35
 (m, 1H), 4.42-4.63 (m, 1H), 7.00-7.37 (m, 10H)

【化157】



元素分析 (C₂₃H₃₅N₃O · 2 HCl · 2 H₂O として)

計算値; C, 65.92 ;H, 8.18 ;N, 8.24 ;Cl, 13.90

実験値 65.72 8.25 8.32 14.02

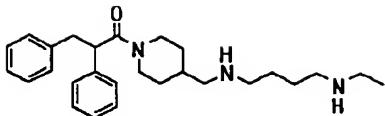
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 434 (M+H)⁺

実施例 113

N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ペペリジン-4-イルメチル]-N'-エチルアミン 塩酸塩

タンジアミン 塩酸塩

【化158】



融点 271-277 °C

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.28 (m, 0.5H), 0.64 (m, 0.5H),

元素分析 (C₂₇H₃₉N₃O · 2HCl · O · 2H₂Oとして)

計算値 ;C, 65.10 ;H, 8.38 ;N, 8.44 ;Cl, 14.23

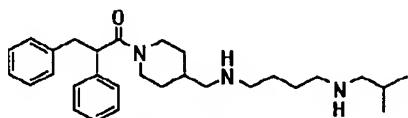
実験値 65.04 8.32 8.30 14.23

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 422 (M+H)⁺

実施例 114

N-[1-(2,3-ジフェニルプロピオニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-イソブチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化159】



元素分析 (C₃₁H₅₁N₃O · 2HCl · O · 2H₂Oとして)

計算値 ;C, 65.74 ;H, 8.66 ;N, 7.93 ;Cl, 14.05

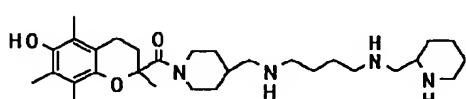
実験値 65.78 8.76 7.98 13.78

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 (M+H)⁺

実施例 115

N-[1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化160】



元素分析 (C₃₀H₅₀N₄O₃ · 3HCl · H₂Oとして)

計算値 ;C, 56.11 ;H, 8.63 ;N, 8.72 ;Cl, 16.56

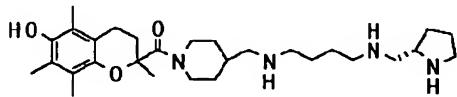
実験値 56.25 8.87 8.45 16.30

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 515 (M+H)⁺

実施例 116

N-[1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化161】



元素分析 (C₂₉H₄₈N₄O₃ · 3HCl · H₂Oとして)

計算値 ;C, 55.45 ;H, 8.50 ;N, 8.92

実験値 55.49 8.59 8.53

0.88-1.02 (m, 1H), 1.32 (dd, J = 13.3 and 7.2 Hz, 3H), 1.48 (br d, J = 12.2 Hz, 0.5H), 1.63 (br d, J = 12.7 Hz, 0.5H), 1.70-1.95 (m, 6H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.65-3.11 (m, 10H), 3.28-3.46 (m, 1H), 4.03-4.14 (m, 1H), 4.18-4.31 (m, 1H), 7.05-7.31 (m, 10H)

元素分析 (C₂₇H₃₉N₃O · 2HCl · O · 2H₂Oとして)

計算値 ;C, 65.10 ;H, 8.38 ;N, 8.44 ;Cl, 14.23

実験値 65.04 8.32 8.30 14.23

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 422 (M+H)⁺

融点 240-242°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.28 (m, 0.5H), 0.64 (m, 0.5H), 0.95 (m, 1H), 1.02-1.07 (m, 6H), 1.48 (br d, J = 12.3 Hz, 0.5H), 1.63 (br d, J = 12.9 Hz, 0.5H), 1.70-1.96 (m, 6H), 1.97-2.10 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 1H), 2.68-3.08 (m, 10H), 3.30-3.44 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 1H), 4.20 (t, J = 7.3 Hz, 0.5H), 4.27 (dd, J = 9.2 and 5.8 Hz, 0.5H), 4.51 (br d, J = 13.1 Hz, 0.5H), 4.59 (br d, J = 13.4 Hz), 7.05-7.31 (m, 10H)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.85-2.15 (m, 16H), 1.58 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.52-3.47 (m, 14H), 4.44 (m, 2H), 5.11 (m, 2H)

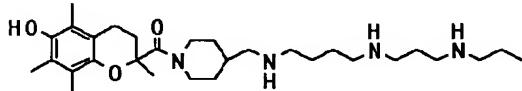
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.85-2.15 (m, 12H), 1.58 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.52-3.47 (m, 14H), 4.44 (m, 2H), 5.11 (m, 2H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 501 ($M+H$)⁺

実施例 117

N-[1-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] - N' - [3-(プロピルアミノ) プロピル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化162】



元素分析 (C₃₀H₅₂N₄O₃ · 3HCl · O · 5H₂O として)

計算値: C, 56.73; H, 8.89; N, 8.82; Cl, 16.75

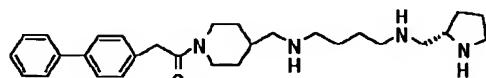
実験値 56.72 8.96 8.63 16.79

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 517 ($M+H$)⁺

実施例 118

N-[1-(4-ビフェニルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - N' - [(2S)-ピロリジン-2-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化163】



元素分析 (C₂₉H₄₂N₄O · 3 · 5HCl · H₂O として)

計算値: C, 57.26; H, 7.87; N, 9.21; Cl, 20.40

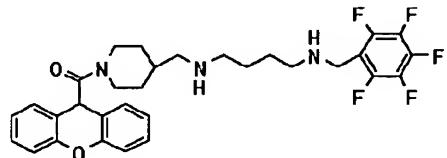
実験値: 57.35 7.81 9.05 20.42

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 463 ($M+H$)⁺

実施例 119

N-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンジル) - N' - [1-(キサンテン-9-イルカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化164】

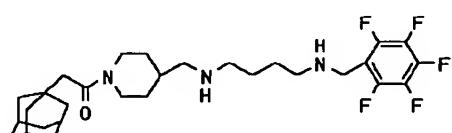


質量分析値 (FAB-MS) m/z : 574 ($M+H$)⁺

実施例 120

N-(アダマンタン-1-イルアセチル) - N' - (2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロベンジル) - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化165】



¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 1.02 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.95-2.14 (m, 18H), 2.03 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.53-3.14 (m, 16H), 4.45 (m, 1H), 5.05 (m, 1H)

元素分析 (C₂₉H₄₀N₃O·F₅ · 2· 2HClとして)

計算値: C, 56.01; H, 6.84; N, 6.76; Cl, 12.54

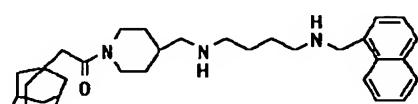
実験値: 55.79 7.02 6.47 12.68

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 542 (M+H)⁺

実施例 121

N-[1-(アダマンタン-1-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(1-ナフチルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化166】



元素分析 (C₃₃H₄₇N₃O · 2HCl · 0.5H₂Oとして)

計算値: C, 67.91; H, 8.63; N, 7.20; Cl, 12.15

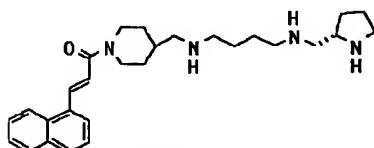
実験値: 67.80 8.65 7.09 12.34

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 502 (M+H)⁺

実施例 122

N-[トランス-3-(1-ナフチル)アクリロイル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化167】



元素分析 (C₂₈H₄₀N₄O · 3· 1HCl · H₂Oとして)

計算値: C, 58.01; H, 7.84; N, 9.66; Cl, 18.96

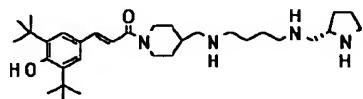
実験値 57.96 8.47 9.54 19.33

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 449 (M+H)⁺

実施例 123

N-[1-[トランス-3-[3,5-ビス(t-ブチル)-4-ヒドロキシフェニル]アクリロイル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化168】



元素分析 (C₃₂H₅₄N₄O₂ · 3HCl · 2H₂Oとして)

計算値: C, 57.18; H, 9.15; N, 8.33; Cl, 15.82

実験値 56.85 9.59 7.89 16.21

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 527 (M+H)⁺

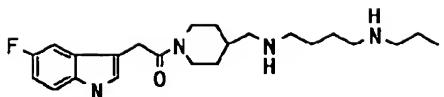
実施例 124

N-[1-(5-フルオロインドール-3-イルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(プロピル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.11-1.29 (m, 2H), 1.60-2.00 (m, 21H), 2.04 (m, 1H), 2.14 (AB q, J=13.18Hz, 1H), 2.27 (AB q, J=13.68Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.94 (d, J=6.83Hz, 2H), 3.05-3.30 (m, 5H), 4.12 (d, J=14.16Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.67Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.55-7.77 (m, 4H), 8.00 (t, J=8.79Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.31Hz, 1H)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.37 (1H, m), 0.86 (1H, m), 1.20 (1H, m), 1.35 (1H, m), 1.61-2.19 (9H, m), 2.56-3.30 (10H, m), 3.73 (1H, m), 3.92 (2H, m), 4.31 (1H, m), 4.51 (1H, m), 6.38 (d, J=15.1Hz, 1H), 7.32-7.51 (3H, m), 7.90-8.10 (4H, m), 8.30 (d, J=15.1Hz, 1H), 9.01 (2H, m), 9.66 (4H, m)

【化169】



融点. 251-253°C

元素分析 (C₂₃H₃₅FN₄O · 2HCl · O · 2H₂Oとして)

計算値 ; C, 57.66 ; H, 7.87 ; N, 11.69 ; Cl, 14.80 ; F, 3.97

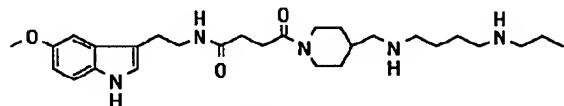
実験値 57.67 7.89 11.60 15.00 3.88

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 403 (M+H)⁺

実施例 125

N-[1-[3-[2-(5-メトキシインドール-3-イル)エチルカルバモイル]プロピオニル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-ブロピル-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化170】



元素分析 (C₂₈H₄₅N₅O₃ · 2HCl · 1 · 7H₂Oとして)

計算値 ; C, 55.75 ; H, 8.42 ; N, 11.61

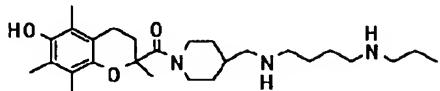
実験値 55.83 8.59 11.33

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 500 (M+H)⁺

実施例 126

N-[1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-ブロピル-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化171】



元素分析 (C₂₇H₄₅N₃O₃ · 2HCl · 0 · 3H₂Oとして)

計算値 ; C, 60.28 ; H, 8.92 ; N, 7.81 ; Cl, 13.18

実験値 60.42 8.89 7.68 13.47

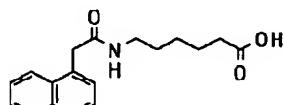
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 460 (M+H)⁺

実施例 127

N-[1-[6-(1-ナフチルアセチルアミノ)ヘキサノイル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタジアミン 塩酸塩の合成

i) 6-(1-ナフチルアセチルアミノ)ヘキサン酸

【化172】



N-(1-ナフチルアセトキシ)コハク酸イミド (2 g, 7.06 mmol) と 6-アミノヘキサン酸 (0.

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.10 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.85-1.68 (m, 2H), 1.67-1.98 (m, 9H), 2.63 (m, 1H), 2.80 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.93-3.09 (m, 7H), 3.79 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.89 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H)

元素分析 (C₂₃H₃₅FN₄O · 2HCl · 0 · 2H₂Oとして)

計算値 ; C, 57.66 ; H, 7.87 ; N, 11.69 ; Cl, 14.80 ; F, 3.97

実験値 57.67 7.89 11.60 15.00 3.88

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 403 (M+H)⁺

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.01 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.13-1.27 (m, 2H), 1.70-2.09 (m, 9H), 2.45-2.66 (m, 5H), 2.88-3.11 (m, 11H), 3.46 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.20 (m, 1H)

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.02 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.95-2.14 (m, 16H), 2.04 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.53-3.03 (m, 12H), 4.45 (m, 1H), 5.05 (m, 1H)

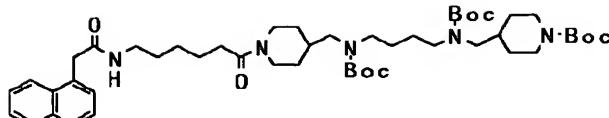
9.3 g, 7.06 m) を DMF に溶解し室温下、24時間攪拌した。反応液を水中にあけ、析出する固体を濾取し、表題化合物を 1.5 g (71%) 得た。

融点. 96-98°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.09 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 5.29 (br, 1H, NH), 7.41-7.54 (m, 4H), 7.83-7.94 (m, 3H)

i) N, N'-ビス(1-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N-[1-(1-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-[6-(1-ナフチルアセチルアミノ)ヘキサノイル]-1,4-ブタジアミン

【化173】



i) 得た化合物 (0. 26 g, 0. 88 mmol) と参考例 6 の i v) の化合物、すなわち N, N-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N-[1-(t-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン (0. 50 g, 0. 86 mmol) と EDC (0. 20 g, 1. 04 mmol) を CH₂Cl₂ (20 ml) に溶解し室温下、一夜攪拌した。水、1N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 9/1) で精製し、表題化合物を 0. 35 g (47%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1. 10-1. 76 (m, 20H), 1. 44 (s, 27H), 2. 17 (m, 2H), 2. 49-3. 14 (m, 14H), 3. 76 (m, 1H), 4. 01 (s, 2H), 4. 08 (m, 2H), 4. 56 (m, 1H), 7. 41-7. 52 (m, 4H), 7. 81-7. 97 (m, 3H)

i i) N-[1-[6-(1-ナフチルアセチルアミノ)ヘキサノイル]ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

元素分析 (C₃₄H₅₃N₅O₂ · 3HCl · 1. 5H₂O として)

計算値 ; C, 58.32; H, 8.49; N, 10.00; Cl, 15.19

実験値 58.47 8.34 9.90 15.16

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 564 (M+H)⁺

実施例 128

N-[1-[6-(5-フルオロインドール-3-イルアセチルアミノ)ヘキサノイル]ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

元素分析 (C₃₂H₅₁N₆O₂F · 3HCl · 2H₂O として)

計算値 ; C, 53.66; H, 8.16; N, 11.73; Cl, 14.85; F, 2.65

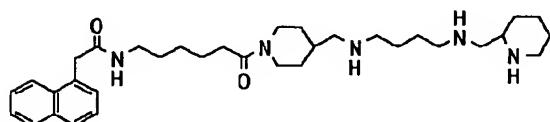
実験値 53.47 7.93 11.69 15.31 2.69

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 571 (M+H)⁺

実施例 129

N-[1-[6-(1-ナフチルアセチルアミノ)ヘキサノイル]ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-2-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 175】



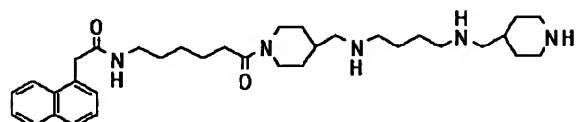
元素分析 (C₃₄H₅₃N₅O₂ · 3HCl · H₂O として)

計算値 ; C, 59.08; H, 8.46; N, 10.13; Cl, 15.39

実験値 58.97 8.67 9.96 15.50

ノ) ヘキサノイル]ピペリジン-4-イルメチル] -N'-(ピペリジン-4-イルメチル) -1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化 174】



i i) 得た化合物 (0. 35 g, 0. 41 mmol) を EtOH (5 ml) に溶解し室温下、濃塩酸 (3 ml) を加え 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。析出した固体を濾取し、表題化合物を 0. 22 g (79%) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1. 10-2. 31 (m, 20H), 2. 60 (m, 2H), 2. 89-3. 21 (m, 14H), 3. 43 (m, 2H), 3. 89 (m, 1H), 3. 99 (s, 2H), 4. 53 (m, 1H), 7. 43-7. 55 (m, 4H), 7. 82 (m, 1H), 7. 89 (m, 1H), 8. 04 (m, 1H)

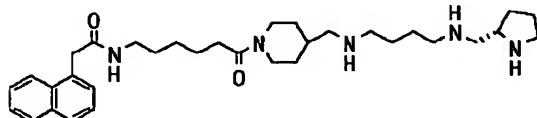
¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1. 11-2. 30 (m, 20H), 2. 18-3. 45 (m, 16H), 3. 61 (s, 2H), 3. 80 (m, 1H), 4. 55 (m, 1H), 6. 77 (m, 1H), 7. 32 (m, 2H), 7. 44 (m, 1H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 564 ($M+H$)⁺

実施例 130

N-[1-[6-(1-ナフチルアセチルアミノ)ヘキサノイル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化176】



元素分析 ($C_{33}H_{51}N_5O_2 \cdot 3HCl \cdot H_2O$ として)

計算値 ; C, 58.53; H, 8.34; N, 10.34; Cl, 15.71

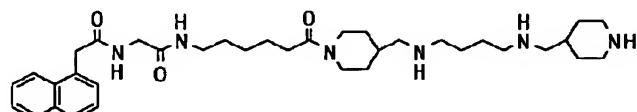
実験値 58.68 8.78 10.07 15.70

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 550 ($M+H$)⁺

実施例 131

N-[1-[6-[[(1-ナフチルアセチルアミノ)アセチルアミノ]ヘキサノイル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化177】



融点. 230-232°C

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.48-1.29 (m, 4H), 1.42-1.56 (m, 6H), 1.82 (m, 6H), 2.05-2.15 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.91 (d, $J=6.8Hz$, 2H), 2.98-3.16 (m, 11H), 3.45 (m,

2H), 3.80 (s, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 7.4

2-7.55 (m, 4H), 7.81 (d, $J=7.3Hz$, 1H), 7.88 (d, $J=7.8Hz$, 1H), 8.04 (d, $J=8.3Hz$, 1H)

元素分析 ($C_{36}H_{56}N_6O_3 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 ; C, 57.10; H, 8.25; N, 11.10; Cl, 14.04

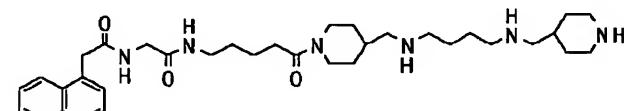
実験値 57.19 8.23 10.90 14.31

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 621 ($M+H$)⁺

実施例 132

N-[1-[5-[(1-ナフチルアセチルアミノ)アセチルアミノ]バレリル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化178】



¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.13 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 6H), 1.78-2.39 (m, 12H), 2.59 (m, 1H), 2.82 (d, $J=6.8Hz$, 2H), 2.94-3.20 (m, 11H), 3.43 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.00

8 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 4H), 7.81 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.03 (d, $J=8.3Hz$, 1H)

元素分析 ($C_{30}H_{45}N_5O_2 \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値 ; C, 56.56; H, 8.14; N, 11.31; Cl, 14.31

実験値 56.79 8.15 11.14 13.83

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 607 ($M+H$)⁺

実施例 133

N-[1-[2-[(1-ナフチルアセチルアミノ)チアゾール-4-イルアセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化179】

元素分析 (C₃₄H₅₁N₅O₂・3HCl・2・5H₂Oとして)

計算値: C, 57.02; H, 8.30; N, 9.78; Cl, 14.85

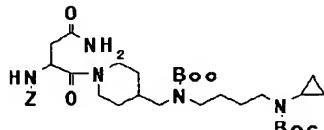
実験値 57.01 8.06 9.53 14.75

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 562 (M+H)⁺

実施例 138

N-シクロプロピル-N' - [1 - [N - (1-ナフチルアセチル) - L-アスパラギニル] ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブantanジアミン 塩酸塩の合成
i) N - [1 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - L-アスパラギニル] ピペリジン-4-イルメチル] - N, N' - ビス (t-ブトキシカルボニル) - N' - シクロプロピル-1, 4-ブantanジアミン

【化184】

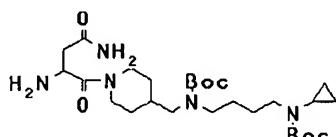


L - (ベンジルオキシカルボニル) アスパラギン (0. 242 g, 0. 91 mmol) のCH₂C₁₂ (10 ml) 溶液に参考例5の化合物すなわち、N, N' - ビス (t-ブトキシカルボニル) - N-シクロプロピル-N' - (ピペリジン-4-イルメチル) - 1, 4-ブantanジアミン (0. 322 g, 0. 758 mmol) 、HOBt (0. 102 g, 0. 758 mmol) を加え、室温下10分間攪拌後、氷冷攪拌下EDC (0. 174 g, 0. 91 mmol) を加え室温下一夜攪拌した。減圧濃縮後、残渣にAcOEtを加えて抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、2Mクエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/CH₂C₁₂ = 1/20) で精製し、表題化合物を0. 258 g (51%) 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0.51-0.61 (m, 2H), 0.67-0.78 (m, 2H), 1.00-1.98 (m, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.40-2.72 (m, 4H), 2.95-3.36 (m, 7H), 4.01-4.15 (m, 1H), 4.42-4.58 (m, 1H), 5.00-5.15 (m, 3H), 6.40-6.54 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H, Ph)

i) N - [1 - (L-アスパラギニル) ピペリジン-4-イルメチル] - N, N' - ビス (t-ブトキシカルボニル) - N' - シクロプロピル-1, 4-ブantanジアミン

【化185】



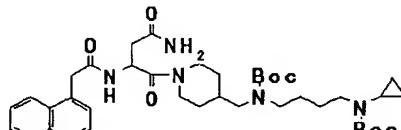
i) で得た化合物 (0. 258 g, 0. 383 mmol)

1) のEtOH (10ml) 溶液に10%Pd-C

(0. 2 g) を加え水素気流下一夜攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を0. 203 g 得た。精製することなく次の反応に用いた。

i) N, N' - ビス (t-ブトキシカルボニル) - N-シクロプロピル-N' - [1 - [N - (1-ナフチルアセチル) - L-アスパラギニル] ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブantanジアミン

【化186】

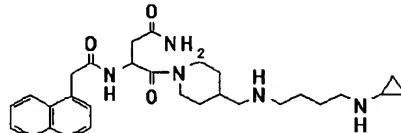


1-ナフチル酢酸 (0. 085 g, 0. 46 mmol) のCH₂C₁₂ (10 ml) 溶液にHOBT (0. 052 g, 0. 38 mmol) 、i) で得た化合物0. 203 g を加え、室温下10分間攪拌後、氷冷攪拌下EDC (0. 088 g, 0. 46 mmol) を加え室温下一夜攪拌した。減圧濃縮後、残渣をAcOEtで抽出し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、2Mクエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH/CH₂C₁₂ = 1/20) で精製し、表題化合物を0. 168 g (62%) 得た。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0.50-0.66 (m, 2H), 0.66-0.78 (m, 2H), 0.82-1.95 (m, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.27-2.60 (m, 2H), 2.80-3.30 (m, 9H), 3.84-4.11 (m, 3H), 4.33-4.48 (m, 1H), 5.12-5.25 (m, 1H), 6.16-6.35 (m, 1H), 7.30-7.58 (m, 4H), 7.78-8.05 (m, 3H)

i) N-シクロプロピル-N' - [1 - [N - (1-ナフチルアセチル) - L-アスパラギニル] ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブantanジアミン 塩酸塩

【化187】



iii) で得た化合物 (0. 168 g, 0. 238 mmol) のEtOH (5ml) 溶液に濃塩酸 (2ml) を加え一晩攪拌した。減圧濃縮後、粉末をエーテルで洗浄し、粉末を濾取し、表題化合物を0. 099 g (69%) 得た。

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 0.99-1.12 (m, 4H), 1.25-2.18

(m, 9H), 2.60-3.50 (m, 11H), 4.10-4.38 (m, 3H), 4.56-4.69
(m, 1H), 5.33-5.47 (m, 1H), 7.43-7.73 (m, 4H), 7.90-8.25
(m, 3H)

元素分析 ($C_{29}H_{41}N_5O_3 \cdot 2 \cdot 1HC1 \cdot 1 \cdot 1H_2O$ として)

計算値; C, 57.66; H, 7.56; N, 11.59; Cl, 12.33

実験値 57.78 7.79 11.30 12.49

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 508 ($M+H$)⁺

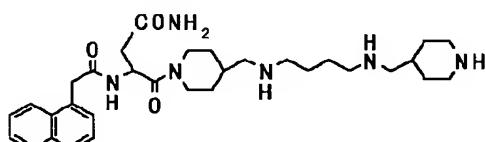
実施例 139

N-[1-[N-(1-ナフチルアセチル)-L-アスパラギニル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化188】

実施例 138 と同様にして合成した。

$[\alpha]_D^{25} = -28.43^\circ$ ($C = 1.0$, MeOH)

1H -NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.80-2.30 (m, 14H), 2.50-3.05 (m, 14H), 3.38 (br d, $J=12.7Hz$, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.79-8.05 (m, 3H)



元素分析 ($C_{32}H_{48}N_6O_3 \cdot 3HC1 \cdot 1 \cdot 7H_2O$ として)

計算値; C, 54.54; H, 7.78; N, 11.92; Cl, 15.09

実験値 54.98 8.14 11.29 14.96

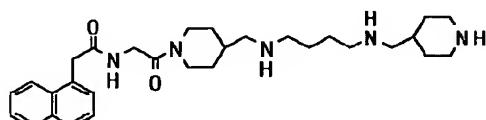
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 565 ($M+H$)⁺

実施例 140

N-[1-[[(1-ナフチルアセチルアミノ)アセチル]ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化189】

1H -NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.09-1.21 (m, 2H), 1.50-1.56

(m, 2H), 1.74-2.14 (m, 10H), 2.70-3.16 (m, 12H), 3.42 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.81 (d, $J=8.3Hz$, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.05 (d, $J=7.8Hz$, 1H)



質量分析値 (FAB-MS) m/z : 508 ($M+H$)⁺

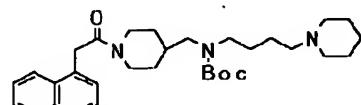
実施例 141

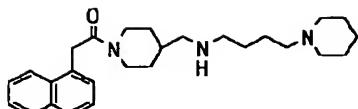
1-(1-ナフチルアセチル)-4-[4-(ピペリジノ)ブチルアミノメチル]ピペリジン 塩酸塩 の合成
i) 4-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-[(4-(ピペリジノ)ブチル)アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン
【化190】

1.00gを得た。これをアセトニトリル (20ml) に溶解し、ピペリジン (0.52ml, 5.28mmol) と 50% フッ化カリウム-セライト (アルドリッヂ社製) (2.0g) を加え、50°Cで一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3/MeOH = 9.6/4$) で精製し、表題化合物を 0.70g (94%) 得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.42 (br s, 9H), 0.85-1.85 (m, 15H), 2.29-2.37 (m, 6H), 2.64 (m, 1H), 2.91-3.12 (m, 5H), 3.84 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.31-7.56 (m, 4H), 7.76 (d, $J=8.3Hz$, 1H), 7.86 (d, $J=7.8Hz$, 1H), 7.98 (m, 1H)
ii) 1-(1-ナフチルアセチル)-4-[4-(ピペリジノ)ブチルアミノメチル]ピペリジン 塩酸塩
【化191】

実施例 2 の ii) の化合物 (0.80g, 1.76mmol) をピリジン (10ml) に溶解し、氷冷下、メタノスルフォニルクロリド (0.20ml, 2.64mmol) を加え、1時間攪拌した。さらに室温で1時間攪拌後、反応液を水にあけ $AcOEt$ で抽出し、2規定-クエン酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮し、メタノスルフォネート体を





i) 得た化合物 (0.60 g, 1.15 mmol) を EtOH (10 ml) に溶解し、濃塩酸 (5 ml) を加え、室温で、7時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、析

元素分析 ($C_{27}H_{39}N_3O \cdot 2.3HCl \cdot 0.9H_2O$ として)

計算値; C, 62.16; H, 8.33; N, 8.05; Cl, 15.63

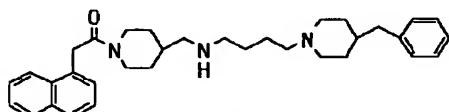
実験値 62.49 8.91 8.07 15.66

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 422 ($M+H$)⁺

同様に以下の化合物を合成した。実施例 142

4-[4-(4-ベンジルピペリジン-1-イル)ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩

【化192】



元素分析 ($C_{34}H_{45}N_3O \cdot 2HCl \cdot 2.3H_2O$ として)

計算値; C, 65.22; H, 8.31; N, 6.71; Cl, 11.32

実験値 64.93 8.50 5.93 11.73

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 512 ($M+H$)⁺

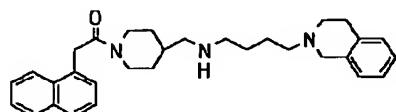
実施例 143

1-(1-ナフチルアセチル)-4-[4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)ブチルアミノメチル]ピペリジン 塩酸塩

【化193】

出し、表題化合物を 0.30 g (62%) 得た。

¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.29 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.79-1.95 (m, 12H), 2.74 (m, 1H), 2.89-3.17 (m, 9H), 3.52 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 4H), 7.79 (d, $J=8.3Hz$, 1H), 7.88 ($J=7.8Hz$, 1H), 7.98 (d, $J=8.8Hz$, 1H)



元素分析 ($C_{31}H_{39}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.3H_2O$ として)

計算値; C, 65.78; H, 7.76; N, 7.42; Cl, 12.53

実験値 66.15 8.40 7.21 12.44

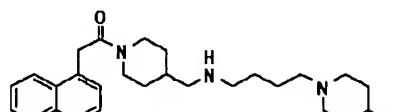
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 470 ($M+H$)⁺

実施例 144

4-[4-(4-メチルピペリジン-1-イル)ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩

【化194】

¹H-NMR (CD_3OD , 500MHz) δ : 1.03 (s, 3H), 1.0-2.4 (m, 17H), 2.7-4.8 (m, 16H), 7.3-7.6 (m, 4H, Ar), 7.82 (br, 1H, Ar), 7.89 (br, 1H, Ar), 8.02 (br, 1H, Ar)



元素分析 ($C_{28}H_{41}N_3O \cdot 2HCl \cdot 0.6H_2O$ として)

計算値; C, 64.75; H, 8.58; N, 8.09; Cl, 13.65

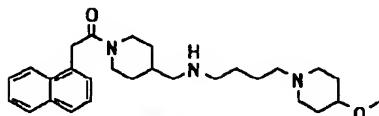
実験値 64.61 8.58 8.21 13.92

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 436 ($M+H$)⁺

実施例 145

4-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル) ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン 塩酸塩

【化195】



元素分析 ($C_{28}H_{41}N_3O_2 \cdot 2.05HCl \cdot 2.05H_2O$ として)

計算値: C, 59.70; H, 8.44; N, 7.46; Cl, 12.90

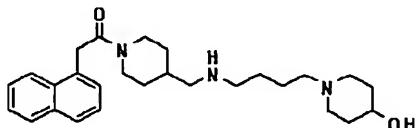
実験値 60.18 8.44 6.93 13.35

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 452 ($M+H$)⁺

実施例 146

4-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン 塩酸塩

【化196】



元素分析 ($C_{27}H_{39}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

計算値: C, 59.33; H, 8.30; N, 7.69; Cl, 12.97

実験値 59.56 8.13 7.29 12.63

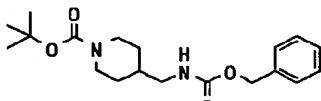
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 438 ($M+H$)⁺

実施例 147

4-[4-[4-(アミノメチル) ピペリジン-1-イル] ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン 塩酸塩の合成

i) 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-1-(t-ブトキシカルボニル) ピペリジン

【化197】

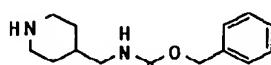


ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、39

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

i i) 4-(ベンジルオキシカルボニル) ピペリジン
塩酸塩

【化198】



i) で得た化合物 (37.27 g, 0.11 mol) を EtOH (200 ml) に溶解し、1 規定塩酸-エタノール溶液を加えて Boc 基を脱離させ、表題化合物を 30.52 g (定量的) 得た。

融点 63-66 °C

¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.65-2.15 (m, 13H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 2.90 (d, $J=6.8Hz$, 2H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.23 (d, $J=6.8Hz$, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 7.33 (d, $J=7.3Hz$, 1H, Ar), 7.43 (t, $J=7.6Hz$, 1H, Ar), 7.45-7.55 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, $J=8.3Hz$, 1H, Ar), 7.88 (d, $J=7.8Hz$, 1H, Ar), 7.99 (d, $J=7.8Hz$, 1H, Ar)

¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.05-1.3 (m, 4H), 1.7-1.95 (m, 9H), 1.95-2.15 (m, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.91 (d, $J=6.8Hz$, 2H), 3.0-3.2 (m, 5H), 3.2-4.0 (m, 3H), 4.06 (d, $J=13.2Hz$, 1H), 4.63 (d, $J=13.2Hz$, 1H), 7.33 (d, $J=6.4Hz$, 1H, Ar), 7.43 (t, $J=7.8Hz$, 1H, Ar), 7.47-7.55 (m, 2H, Ar), 7.80 (d, $J=8.3Hz$, 1H, Ar), 7.88 (d, $J=7.3Hz$, 1H, Ar), 7.99 (d, $J=7.8Hz$, 1H, Ar)

卷、487~493頁 (1996年) に従って合成した 4-(アミノメチル)-1-(t-ブトキシカルボニル) ピペリジン (23.11 g, 109 mmol) を、CH₂C₁₂ (200 ml) に溶解し、飽和重曹水 (360 ml) と クロロギ酸ベンジル (22.90 g, 13.4 mmol) の CH₂C₁₂ 溶液 (160 ml) を同時に滴下した。室温下 4.5 時間攪拌した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥後、濃縮濃縮し、表題化合物を 37.58 g (定量的) 得た。

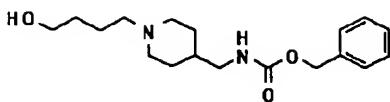
¹H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.10 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.66 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.35 (m, 5H, Ar)

349 ($M+H$)⁺

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.30 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.74 (d, $J=15.1Hz$, 2H), 1.88 (d, $J=11.2Hz$, 1H), 2.78 (m, 3H), 2.91 (t, $J=6.3Hz$, 2H), 3.24 (m, 3H), 5.01 (s, 2H, CH_2Ph), 7.35 (m, 5H, Ar)

i i i) 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-1-(4-ヒドロキシブチル) ピペリジン

【化199】

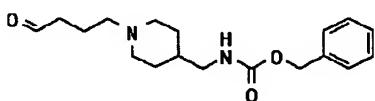


i i) で得た化合物 (4. 79 g, 16. 8 mmol) を DMF (100 ml) に懸濁し、4-ブロモブチルアセテート (7. 96 g, 40. 8 mmol) 、炭酸カリウム (9. 38 g, 68. 0 mmol) を加え、55 °Cで4時間攪拌した後、不溶物を濾去し、濾液に水を加え、AcOEtで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、減圧濃縮し、1-(4-アセトキシブチル)-4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジンを得た。

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

i v) 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-1-(4-オキソブチル)ピペリジン

【化200】



塩化オキサリル (0. 87 ml, 10. 0 mmol) の CH₂C₁₂溶液 (22 ml) をアルゴン気流下、-60 °Cに冷却した。DMSO (1. 43 ml, 20. 2 mmol) のCH₂C₁₂溶液 (7 ml) を15分間かけて滴下した後、同温度で30分間攪拌した。i i i) で得た化合物 (1. 44 g, 4. 5 mmol) のCH₂C₁₂溶液 (10 ml) を20分間かけて滴下した後、同温度で70分間攪拌した。Et₃N (4. 56 ml, 32. 8 mmol) を加えた後、室温に昇温し、2時間攪拌した。水を加え、CH₂C₁₂で抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。

ペリジンを6. 08 g 得た。これをMeOH (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (4. 50 g, 32. 6 mmol) を加え、室温下20時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂C₁₂/MeOH = 10/1 - 6/1) で精製し、表題化合物を1. 53 g (28%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1. 36 (m, 2H), 1. 59 (m, 1H), 1. 68 (m, 6H), 2. 04 (t, J=10. 3Hz, 2H), 2. 42 (m, 2H), 3. 04 (d, J=10. 3Hz, 2H), 3. 08 (d, J=5. 9Hz, 2H), 3. 55 (m, 2H), 5. 09 (s, 2H), 7. 35 (m, 5H, Ar)

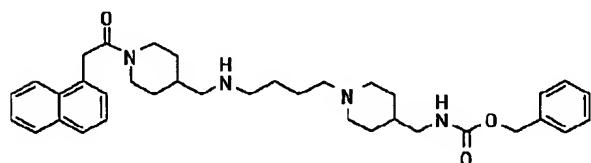
320 (M+H)⁺

下した後、同温度で30分間攪拌した。i i i) で得た化合物 (1. 44 g, 4. 5 mmol) のCH₂C₁₂溶液 (10 ml) を20分間かけて滴下した後、同温度で70分間攪拌した。Et₃N (4. 56 ml, 32. 8 mmol) を加えた後、室温に昇温し、2時間攪拌した。水を加え、CH₂C₁₂で抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1. 25 (m, 2H), 1. 4-2. 5 (m, 12H), 2. 86 (d, J=11. 2Hz, 2H), 3. 08 (m, 2H), 5. 09 (s, 2H), 7. 35 (m, 5H, Ar)

319 (M+H)⁺

v) 4-[4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン
【化201】

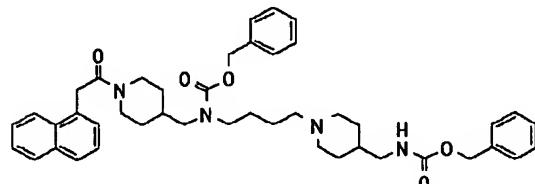


i v) で得た化合物 (1. 01 g, 3. 18 mmol) と 4-(アミノメチル)-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジンを得た。

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

v i) 4-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-[4-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)ピペリジン-1-イル]ブチル]アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化202】



v) で得た化合物 (1. 43 g, 2. 45 mmol) を

585 (M+H)⁺

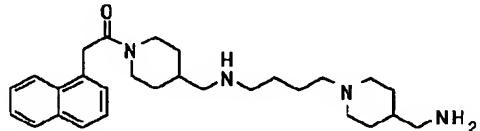
CH₂C₁₂ (10 ml) に溶解し、飽和重曹水 (10 ml) とクロロギ酸ベンジル (0. 52 g, 3. 04 mmol) のCH₂C₁₂溶液 (5 ml) を同時に滴下し、室温下2時間攪拌した。クロロギ酸ベンジル (0. 11 g, 0. 65 mmol) のCH₂C₁₂溶液 (2 ml) をさらに加え、室温下2. 5時間攪拌した。有機層を、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂C₁₂/MeOH = 10/1) で精製し、表題化合物を0. 74 g (42%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0. 8-3. 85 (m, 28H), 4. 14 (s, 2H), 4. 66 (br, 1H), 4. 81 (br, 1H), 5. 09 (s, 4H), 7. 27-7. 45 (m, 6H,

Ar), 7.51(m, 2H, Ar), 7.76(d, J = 7.8Hz, 1H, Ar), 7.86(d, J 質量分析値(FAB-MS) m/z : 719 (M+H)⁺

v i i) 4-[4-[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル]ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩

【化203】



v i) 得た化合物 (0.29g, 0.404mmol)

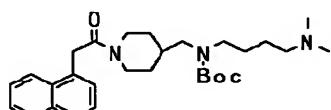
質量分析値(FAB-MS) m/z :

実施例148

4-[4-(ジメチルアミノ)ブチルアミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン 塩酸塩の合成

i) 4-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(ジメチルアミノ)ブチル]アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化204】



実施例1の合成法1のi i i) の化合物 (0.45g, 1.00mmol) とホルマリン (37%) (1ml) をMeOH (20ml) に溶解し、氷冷下、NaBH₄ (1.0g, 26.31mmol) を加え、1時間攪拌した。室温に昇温し24時間攪拌した。減圧濃縮し、水を加え、CH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH=93/7~90/10) で精

元素分析(C₂₄H₃₅N₃O·2HCl·0.4H₂Oとして)

計算値; C, 62.44; H, 8.25; N, 9.10; Cl, 15.36

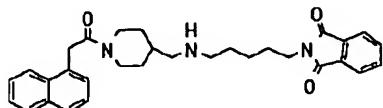
実験値 62.68 8.34 8.76 14.97

質量分析値(FAB-MS) m/z : 382 (M+H)⁺

実施例149 N-シクロヘキシルメチル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イル)メチル]-1,5-ペンタンジアミン 塩酸塩の合成

i) 1-(1-ナフチルアセチル)-4-[5-(フタルイミド)ペンチルアミノメチル]ピペリジン

【化206】

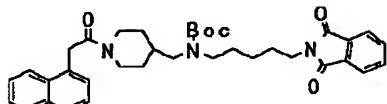


4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン (2.4g, 8.5mmol)、N-(5-ブロ

質量分析値(FAB-MS) m/z : 498 (M+H)⁺

i i) 1-(1-ナフチルアセチル)-4-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-[5-(フルイミド)ペンチル]アミノメチル]ピペリジン

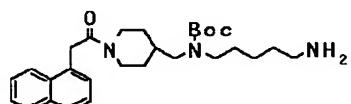
【化207】



i) で得た化合物 (1. 1 g、2. 21 mmol)、Et₃N (0. 5 ml、3. 59 mmol) を CH₂C₁₂ 中に加え、室温で搅拌。質量分析値 (FAB-MS) m/z :

i iii) 4-[N-(5-アミノペンチル)-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

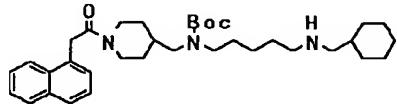
【化208】



i ii) で得た化合物 (1. 99 g、3. 33 mmol)、ヒドラジン-水和物 (0. 40 ml, 8. 24 mmol) を、EtOH (50 ml) 中に加え、室温で搅拌。質量分析値 (FAB-MS) m/z :

i v) N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシルメチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 5-ペンタジアミン

【化209】



iii) で得た化合物 (1. 23 g、2. 63 mmol)、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド (0. 52 ml、4. 29 mmol)、硫酸マグネシウム (1. 0 g) を、CH₂C₁₂ (60 ml) 中に加え、一夜搅拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (60 ml) を加え、氷冷下 NaBH₄ (0. 325 g、8. 59 mmol) を加えた。4 時間搅拌し、水を加えた後、減圧濃縮し CH₂C₁₂ で抽出し、有機層を水洗後、MgSO₄ で乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (CHC₁₃/MeOH = 30/1) で精製し、表題化合物を 0. 526 g (35. 5%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.00-2.00 (m, 21H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 3H), 2.90-3.20 (m, 5H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.65-4.80 (m, 1H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.42 (t, J=8Hz, 1H), 7.45-7.

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

v i) N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-

(30 ml) 中に加え、(Boc)₂O (1. 0 ml, 4. 35 mmol) を加え、3 日間搅拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHC₁₃/MeOH = 50/1) で精製し、表題化合物を 1. 26 g (95. 5%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.95 (m, 13H), 1.41 (s, 2H), 2.55-2.75 (m, 1H), 2.85-3.20 (m, 3H), 3.68 (t, J=7Hz, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.60-4.75 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.41 (t, J=7Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.65-7.90 (m, 6H), 7.98 (br s, 1H)

5.98 (M+H)⁺

5 時間搅拌した。減圧濃縮し、CHC₁₃ を加え、不溶物を滤去し、滤液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHC₁₃/MeOH = 7/1) で精製し、表題化合物を 1. 23 g (79. 0%) 得た。

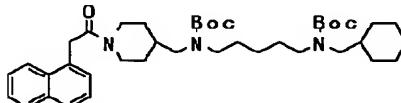
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.90 (m, 13H), 1.42 (s, 9H), 2.69 (t, J=7Hz, 2H), 2.50-2.80 (m, 1H), 2.90-3.20 (m, 5H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 7.32 (d, J=6Hz, 1H), 7.42 (t, J=8Hz, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.77 (d, J=8Hz, 1H), 7.86 (d, J=8Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H)

4.68 (M+H)⁺

60 (m, 2H), 7.77 (d, J=8Hz, 1H), 7.86 (d, J=8Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H)

v) N, N'-ビス (t-ブトキシカルボニル) -N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 5-ペンタジアミン

【化210】



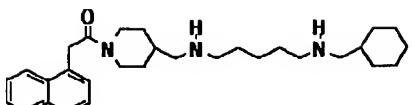
i v) で得た化合物 (0. 526 g、0. 933 mmol)、Et₃N (0. 2 ml, 1. 43 mmol) を CH₂C₁₂ (10 ml) 中に加え、(Boc)₂O (0. 33 ml, 1. 44 mmol) を加え、一夜搅拌した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 3/1) で精製し、表題化合物を 0. 388 g (41. 6%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.57 (s, 9H), 1.30-1.80 (m, 16H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.90-3.20 (m, 9H), 3.80-3.95 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.42 (t, J=8Hz, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.77 (d, J=8Hz, 1H), 7.87 (d, J=8Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H)

6.64 (M+H)⁺

1, 5-ペンタジアミン 塩酸塩

【化211】



v) 得た化合物 (0.38 g, 0.57 mmol) を MeOH (20 ml) 中に加え、濃塩酸 (5.0 ml) を滴下し、7時間攪拌した。減圧濃縮し表題化合物を 0.248 g (78.1%) 得た。

元素分析 ($C_{30}H_{39}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として)

計算値: C, 64.97; H, 8.90; N, 7.58

実験値 64.90 8.91 7.44

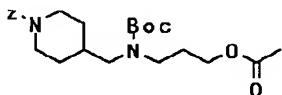
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 464 ($M+H$)⁺

実施例 150

N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル] - N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-ブロバンジアミン 塩酸塩の合成

i) 4-[N-(3-アセトキシプロピル)-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン

【化212】



参考例1のi(i)の化合物4-アミノメチル-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン (9.40 g, 37.9 mmol) をアセトニトリル (300 ml) に溶解し、50%フッ化カリウム-セライト (アルドリッヂ社製) (9.30 g)、3-クロロプロピルアセテート (4.91 ml, 39.8 mmol) を加

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

i) 1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-[N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]ピペリジン

【化213】



i) 得た化合物 (7.38 g, 16.5 mmol) を MeOH (230 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.73 g, 19.8 mmol) を加え、室温下6時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 1/2) で精製し、表題化合物を 3.56 g (53%) 得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.15 (d, $J=10.7Hz$, 2H), 1.47 (s, 9H, Boc), 1.67 (m, 5H), 2.76 (m, 2H), 3.05 (d, $J=5.4Hz$, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.37 (m, 5H, Ar)

i) 1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-[

1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ : 0.90-1.05 (m, 2H), 1.05-1.30 (m, 4H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.60-2.90 (m, 13H), 1.98 (br s, 1H), 2.63 (t, $J=12Hz$, 1H), 2.72 (d, $J=7Hz$, 2H), 2.75-2.90 (m, 6H), 3.08 (d, $J=13Hz$, 1H), 4.05 (d, $J=13Hz$, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.39 (d, $J=13Hz$, 1H), 7.33 (d, $J=7Hz$, 1H), 7.45 (t, $J=7Hz$, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8Hz$, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.78 (br s, 4H)

え、55°Cで2時間、75°Cで2時間攪拌した後、2時間還流した。3-クロロプロピルアセテート (2.5.4 ml, 20.5.8 mmol) をさらに加え、28時間還流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣を AcOEt で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を CH₂C₁₂ に溶解し、(Boc)₂O (9.90 g, 45.4 mmol) を加え、室温下、16時間攪拌した。(Boc)₂O (1.00 g, 4.59 mmol) をさらに加え、室温下、5時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 5/2) で精製し、表題化合物を 7.45 g (44%) 得た。

1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.15 (m, 2H), 1.26 (t, $J=6.6Hz$, 1H), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.62 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.05 (s, 3H, Ac), 2.76 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 4.07 (t, $J=6.4Hz$, 2H), 4.19 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.35 (m, 5H, Ar)

449 ($M+H$)⁺

N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]ピペリジン

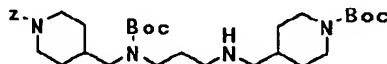
【化214】

塩化オキサリル (1.43 mmol, 5 mmol) の CH₂C₁₂ 溶液 (3.5 ml) をアルゴン気流下、-78°C に冷却した。DMSO (2.34 ml, 32.9 mmol) の CH₂C₁₂ 溶液 (1.5 ml) を 25 分間で滴下した後、同温度で 30 分間攪拌した。) 得た化合物 (3.00 g, 7.37 mmol) の CH₂C₁₂ 溶液 (1.5 ml) を 30 分間かけて滴下し、同温度で 1.5 時間攪拌した。Et₃N (5 ml, 35.94 mmol) を加えた後、室温に昇温し、1時間攪拌した。水を加え、CHC₁₃ で抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 1/1) で精製し、表題化合物を 2.99 g (定量的) 得た。 1H -NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.15 (m, 2H), 1.45 (s, 9H, Boc),

1.61(m, 3H), 1.76(m, 1H), 2.73(m, 4H), 3.10(m, 2H), 3.50
(m, 2H), 4.20(m, 2H), 5.13(s, 2H), 7.35(m, 5H, Ar) 9.80(s, 1

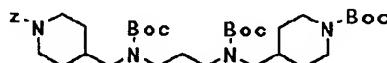
質量分析値(FAB-MS) m/z :

i v) N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-(1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-プロパンジアミン
【化215】



i ii) で得た化合物(3.33g, 8.24mmol)をCH₂Cl₂(40ml)に溶解し、4-アミノメチル-1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン(1.80g, 8.41mmol)のCH₂Cl₂溶液(20ml)を加え、室温下、3.5時間攪拌した後、

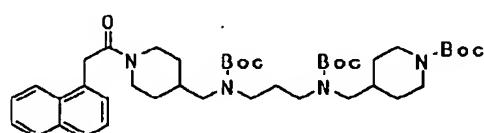
質量分析値(FAB-MS) m/z :
v) N-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N'-(1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-プロパンジアミン
【化216】



i v) で得た化合物(1.10g, 1.83mmol)をCH₂Cl₂(25ml)に溶解し、(Boc)₂O(0.420g, 1.93mmol)を加え、室温下、27時間攪拌した。さらに、(Boc)₂O(0.040g, 0.183mmol)を加え、室温下、2時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=40/1)で精製し、表題化合物を0.950g(74%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.12(m, 4H), 1.44(s, 18H, Boc), 質量分析値(FAB-MS) m/z :

v i i) N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-[1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-プロパンジアミン
【化218】



v i) で得た化合物(0.34g, 0.60mmol)をCH₂Cl₂(6ml)に溶解し、1-ナフチル酢酸

H, CHO)

405 (M+H)⁺

反応液を減圧濃縮した。残渣を濃縮乾固し、MeOH(50ml)に溶解し、氷水下、NaBH₄(640mg, 16.8mmol)を少量づつ加え、室温下16時間攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧濃縮し、CHCl₃で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=20/1)で精製し、表題化合物を1.11g(22%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.0-1.45(m, 7H), 1.45(s, 18H, Boc), 1.55-1.85(m, 7H), 2.25-2.85(m, 7H), 3.06(m, 4H), 4.19(m, 4H), 5.13(s, 2H), 7.36(m, 5H, Ar)

603 (M+H)⁺

1.45(s, 9H, Boc), 1.67(m, 9H), 2.7(m, 4H), 3.1(m, 7H), 4.18(m, 4H), 5.12(s, 2H), 7.35(m, 5H, Ar)

v i) N,N'-ビス(t-ブトキシカルボニル)-N-[1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3-プロパンジアミン
【化217】



v) で得た化合物(0.93g, 1.32mmol)をEtOH(25ml)に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素(0.10g)を加え、接触水素還元した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、標題化合物を0.75g(定量的)を得た。

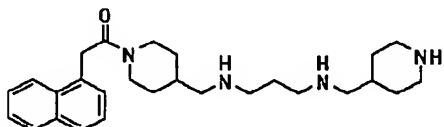
¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 1.13(m, 4H), 1.45(br s, 27H, Boc), 1.62(t, J=12.7Hz, 2H), 1.76(m, 6H), 2.5-2.7(m, 4H), 3.0-3.2(m, 12H)

569 (M+H)⁺

(0.13g, 0.68mmol)、HOBT(0.18g, 1.36mmol)、NMM(0.19ml, 1.70mmol)を加え、氷水下EDC(0.26g, 1.36mmol)を加え、室温下17時間攪拌した。1-ナフチル酢酸(0.14g, 0.75mmol)、HOBT(0.18g, 1.36mmol)、NMM(0.19ml, 1.70mmol)を加え、氷水下EDC(0.26g, 1.36mmol)を加え、室温下19時間攪拌した。反応液をCH₂Cl₂で希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=20/1)で精製し、表題化合物を0.37g(84%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 1.1-1.2(m, 4H), 1.43(s, 9H, Boc), 1.44(s, 9H, Boc), 1.45(s, 9H, Boc), 1.55-1.6(m, 2H), 1.7-1.8(m, 4H), 2.6-2.7(m, 3H), 2.9-3.2(m, 11H), 3.85(m, 1H), 4.10(m, 2H), 4.16(s, 2H), 4.70(m, 1H), 7.32(d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.42(t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.52(m, 2H, Ar), 7.77(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.86(d, J=8.1Hz, 1H, Ar), 7.98(m, 1H, Ar)

【化219】



元素分析 (C₂₇H₄₀N₄O · 3HCl · 0.75H₂Oとして)

計算値; C, 57.96 ; H, 8.02 ; N, 10.01

実験値 57.62 7.78 9.76

質量分析値(FAB-MS) m/z :

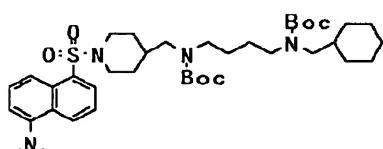
437 (M+H)⁺

実施例151

N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-ダンシリピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタジアミン塩酸塩の合成

i) N,N'-ビス(t-ブトキカルボニル)-N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-ダンシリピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタジアミン

【化220】



参考例1のix)の化合物(O.48g, 1.00mmol)とEt₃N(1ml, 7.2mmol)をCH₂Cl₂(15ml)に溶解し、氷冷下、ダンシリクロリド(O.27g, 1.00mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt=3/1)で精製

元素分析 (C₂₉H₄₆N₄O₂S · 3HCl · H₂Oとして)

計算値; C, 54.24 ; H, 8.00 ; N, 8.72 ; Cl, 16.56 ; S, 4.99

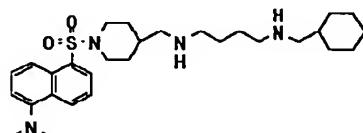
実験値 54.10 8.03 8.46 16.39 5.15

質量分析値(FAB-MS) m/z :

viii) で得た化合物(O.35g, 0.48mmol)に1規定 塩酸エタノール溶液(20ml)を加え、室温下4日間攪拌した。減圧下濃縮した後、EtOHを加え、析出物を濾取し、標題化合物をO.18g(66%)を得た。

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.2-1.35(m, 2H), 1.5-1.6(m, 2H), 1.78(d, J=12.7Hz, 1H), 1.88(d, J=13.2Hz, 1H), 2.05-2.15(m, 3H), 2.15-2.25(m, 3H), 2.76(t, J=12.0Hz, 1H), 2.93(d, J=6.8Hz, 2H), 3.0-3.1(m, 4H), 3.12-3.18(m, 5H), 3.42(d, J=12.7Hz, 2H), 4.05(d, J=13.7Hz, 1H), 4.24(d, J=6.4Hz, 2H), 4.62(d, J=12.7Hz, 1H), 7.32(d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.43(t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.45-7.55(m, 2H, Ar), 7.79(d, J=7.8Hz, 1H, Ar) 7.88(d, J=8.5Hz, 1H, Ar), 7.99(d, J=8.3Hz, 1H, Ar)

【化221】



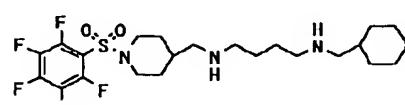
¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.03-1.30(m, 7H), 1.68-1.90(m, 13H) 2.67-3.01(m, 10H), 3.44(s, 6H), 3.88(m, 2H) 7.86(m, 2H), 8.04(m, 1H), 8.36(m, 1H), 8.65(m, 1H), 8.88(m, 1H)

以下の化合物を同様にして合成した。

実施例152

N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-(ペンタフルオロフェニルスルfonyl)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタジアミン塩酸塩

【化222】



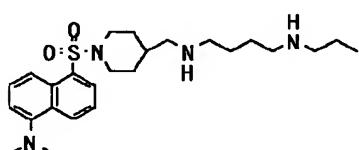
融点 263-265°C

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 0.90-1.50(m, 6H), 1.65-2.00(m, 14H), 2.76(t, J=12.20Hz, 2H), 2.86(d, J=7.32Hz, 2H), 2.94(d, J=6.35Hz, 2H), 3.04(m, 4H), 3.91(d, J=12.21Hz, 2H)

元素分析 ($C_{23}H_{34}N_3O_2F_5S \cdot 2HCl$ として)
 計算値: C, 47.26; H, 6.21; N, 7.19; Cl, 12.13
 実験値 47.17 6.23 6.97 12.18
 質量分析値 (FAB-MS) m/z : 440 ($M+H$)⁺

実施例 153

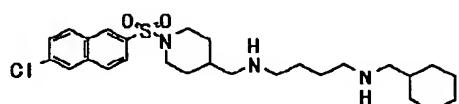
N-(1-ダンシルピペリジン-4-イルメチル)-N'-プロピル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
 【化223】



元素分析 ($C_{25}H_{40}N_4O_2S \cdot 3HCl \cdot H_2O$ として)
 計算値: C, 51.06; H, 7.71; N, 9.53; Cl, 18.09; S, 5.45
 実験値 51.21 7.85 9.47 17.98 5.71
 質量分析値 (FAB-MS) m/z : 461 ($M+H$)⁺

実施例 154

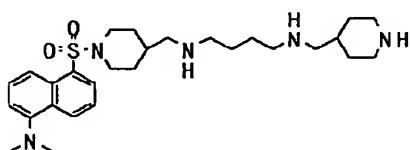
N-[1-(6-クロロナフタレン-2-イルスルフォニル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-シクロヘキシリルメチル-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
 【化224】



元素分析 ($C_{27}H_{40}ClN_3O_2S \cdot 2HCl \cdot 0.1H_2O$ として)
 計算値: C, 55.83; H, 7.32; N, 7.23; Cl, 18.31; S, 5.52
 実験値 56.02 7.28 6.92 18.51 5.50
 質量分析値 (FAB-MS) m/z : 506 ($M+H$)⁺

実施例 155

N-(1-ダンシルピペリジン-4-イルメチル)-N'-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
 【化225】



元素分析 ($C_{28}H_{45}N_5O_2S \cdot 4HCl \cdot 3H_2O$ として)
 計算値: C, 46.99; H, 7.75; N, 9.79; Cl, 19.82; S, 4.48
 実験値 47.42 7.60 9.68 19.06 4.68
 質量分析値 (FAB-MS) m/z : 516 ($M+H$)⁺

実施例 156

N-(ピペリジン-4-イルメチル)-N'-(1-(2,4,6-トリメチルベンゼンゼンスルフォニル)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩
 【化226】

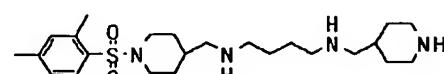
融点. 255-256°C

¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.01(t, $J=7.3Hz$, 3H), 1.33(m, 2H), 1.71-1.86(m, 9H), 2.67(m, 1H), 2.89-3.02(m, 9H), 3.43(s, 6H), 3.88(m, 2H), 7.81-7.92(m, 2H), 8.01(m, 1H), 8.35(d, $J=6.8Hz$, 1H), 8.64(d, $J=8.8Hz$, 1H), 8.87(d, $J=8.8Hz$, 1H)

融点 297-298°C

¹H-NMR ($DMSO + CF_3COOH$, 400 MHz) δ : 0.91-1.01(m, 2H), 1.10-1.37(m, 5H), 1.60-1.88(m, 13H), 2.30-2.39(m, 2H), 2.71-2.94(m, 8H), 3.78(d, $J=11.7Hz$, 2H), 7.70(d, $J=8.8Hz$, 1H), 7.85(dd, $J=8.3Hz$, 1H), 8.15(d, $J=8.8Hz$, 1H), 8.19-8.28(m, 2H), 8.46(br s, 2H), 8.49(s, 1H), 8.56(br s, 2H)

¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.40(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.83-2.09(m, 10H), 2.68(m, 1H), 2.91(m, 2H), 2.99-3.07(m, 9H), 3.42(m, 2H), 3.45(s, 6H), 3.90(m, 2H), 7.84-7.94(m, 2H), 8.07(d, $J=7.3Hz$, 1H), 8.37(d, $J=6.8Hz$, 1H), 8.66(d, $J=8.3Hz$, 1H), 8.90(d, $J=8.8Hz$, 1H)



¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.29(m, 2H), 1.53(m, 2H), 1.83-2.10(m, 10H), 2.29(s, 3H), 2.57(s, 6H), 2.75-3.05(m, 12H), 3.42(m, 2H), 3.59(m, 2H), 7.03(s, 2H)

元素分析 (C₂₅H₄₄N₄O₂S · 3HCl · H₂Oとして)

計算値; C, 50.41; H, 8.36; N, 9.40; Cl, 17.85; S, 5.38

実験値 50.24 8.07 9.19 17.85 5.57

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H)⁺

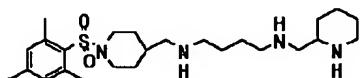
実施例 157

N-(ピペリジン-2-イルメチル)-N'-(1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルfonyl)ピペリジン-4-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.20-1.35(m, 2H), 1.50-2.15(m, 13H), 2.31(s, 3H), 2.59(s, 6H), 2.80(m, 2H), 2.95(d, J=6.83Hz, 2H), 3.05-3.50(m, 7H), 3.55-3.60(m, 4H), 7.05(s, 3H)

塩酸塩

【化227】



元素分析 (C₂₅H₄₄N₄O₂S · 3HCl · 0.5H₂Oとして)

計算値; C, 51.50; H, 8.30; N, 9.61; Cl, 18.24

実験値 51.25 8.48 9.50 18.52

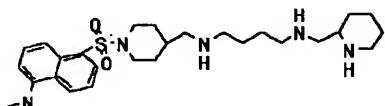
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 465 (M+H)⁺

実施例 158

N-(1-ダヌルシルピペリジン-4-イルメチル)-N'-(ピペリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.5-4.0(m, 30H), 3.36(s, 6H), 7.7-8.0(m, 3H), 8.34(d, J=7.3Hz, 1H), 8.63(d, J=8.8Hz, 1H), 8.81(d, J=8.8Hz, 1H)

【化228】



元素分析 (C₂₈H₄₅N₅O₂S · 3.5HCl · 2H₂Oとして)

計算値; C, 49.50; H, 7.79; N, 10.31

実験値 49.33 7.24 10.04

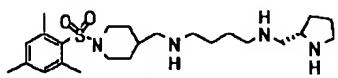
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 516 (M+H)⁺

実施例 159

N-[1-(2,4,6-トリメチルベンゼンスルfonyl)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.20-1.35(m, 2H), 1.80-2.18(m, 10H), 2.38(s, 3H), 2.35(m, 1H), 2.59(s, 6H), 2.77-2.83(m, 2H), 2.96(d, J=6.84Hz, 2H), 3.05-3.25(m, 4H), 3.35-3.60(m, 5H), 4.01(m, 1H), 7.04(s, 3H)

【化229】



元素分析 (C₂₄H₄₂N₄O₂S · 3HCl · H₂Oとして)

計算値; C, 49.87; H, 8.19; N, 9.69; Cl, 18.40

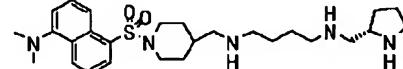
実験値 49.57 8.08 9.45 18.22

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

実施例 160

N-(1-ダヌルシルピペリジン-4-イルメチル)-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル)-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化230】



¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ: 1.25-1.35(m, 2H), 1.80-1.95(m, 8H), 2.00-2.20(m, 2H), 2.28-2.40(m, 1H), 2.65-2.73(m, 2H), 2.92(d, J=6.84Hz, 2H), 3.06(m, 2H), 3.16(m, 2H), 3.31(s, 3H), 3.46(s, 6H), 3.40-3.55(m, 3H), 3.85-3.90(m,

3H), 4.00(m, 1H), 7.84-7.94(m, 2H), 8.08(d, J=7.81Hz, 1H), 8.37(d, J=7.32Hz, 1H), 8.66(d, J=8.79Hz, 1H), 8.90(d,

J=8.30Hz, 1H)

元素分析 (C₂₇H₄₃N₅O₂S · 4HCl · 2H₂Oとして)

計算値: C, 47.44; H, 7.52; N, 10.24; Cl, 20.74

実験値 47.45 7.56 9.95 20.13

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 502 (M+H)⁺

実施例 161

N-シクロヘキシルメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -トランス-2-ブテン-1, 4-ジアミン 塩酸塩の合成 i) N - [トランス-4 - [N - (t-ブトキシカルボニル) -N - (シクロヘキシルメチル) アミノ] -2-ブテニル] フタルイミド

【化231】



アミノメチルシクロヘキサン (10.0 g、88.3 mmol), 50% フッ化カリウムーセライト (アルドリッヂ社製) (12.0 g) をアセトニトリル (400 mL) 中に加え、既知の方法 (ジャーナル オブ アメリカン ケミカルソサエティー、83巻、2279-2281頁 (1961年)) に準じて合成したN - (トランス-4-ブロモ-2-ブテニル) フタルイミド (12.5 g、44.6 mmol) のアセトニトリル (200 mL) 溶液を滴下した。一夜攪拌し、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣にCH₂Cl₂ (300 mL) 、Et₃N (19.0 mL, 13.6 mmol) を加え、(Boc)₂O (24.0 mL, 10.4 mmol) のCH₂Cl₂ (20 mL) 溶液を滴下した。4時攪拌し、減圧濃縮し、AcOEtで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 9/1) で精製し、表題化合物を 5.33 g (28.9%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.86(br s, 2H), 1.00-1.25(m, 3H), 1.25-1.75(m, 15H), 2.97(br s, 2H), 3.65-3.90(m, 2H), 4.28(d, J=5Hz, 2H), 5.45-5.80(m, 2H), 7.72(dd, J=5 and 3Hz, 2H), 7.85(dd, J=5 and 3Hz, 2H)

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 413 (M+H)⁺, 435 (M+Na)⁺

i) N - (t-ブトキシカルボニル) -N - (シクロヘキシルメチル) -トランス-2-ブテン-1, 4-ジアミン

【化232】



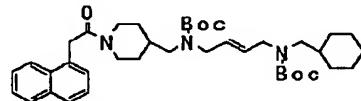
i) 得た化合物 (1.3 g、3.15 mmol) 、ヒドラジン-1水和物 (0.5 mL, 10.3 mmol)

を、EtOH (50 mL) 中に加え、室温で4時間攪拌した。減圧濃縮し、CHCl₃を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を 0.96 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.00(m, 2H), 1.05-1.30(m, 3H), 1.45(s, 9H), 1.30-1.80(m, 8H), 3.00(m, 2H), 3.29(dd, J=5 and 1Hz, 2H), 3.65-3.90(m, 2H), 5.40-5.55(m, 2H), 5.55-5.75(m, 1H)

i) N, N' - ピス (t-ブトキシカルボニル) -N - (シクロヘキシルメチル) -N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -トランス-2-ブテン-1, 4-ジアミン

【化233】

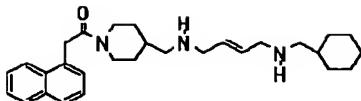


i) 得た化合物 (0.96 g、3.77 mmol), 1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルカルボキシアルデヒド (1.06 g、3.77 mmol) を、CH₂Cl₂ (30 mL) 中に加え、一夜攪拌した。減圧濃縮し、残渣にMeOH (40 mL) を加え、氷冷下NaBH₄ (0.29 g、7.67 mmol) を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 50/1~20/1) で精製し、油状物を 0.596 g 得た。本油状物にEt₃N (0.3 mL, 2.15 mmol) 、CH₂Cl₂ (20 mL) を加え、(Boc)₂Oを加え、3時間攪拌した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 5/2) で精製し、表題化合物を 0.50 g (24.2%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.70-1.00(m, 2H), 1.00-1.25(m, 3H), 1.42(s, 9H), 1.43(s, 9H), 1.30-1.90(m, 11H), 2.55-2.75(m, 1H), 2.80-3.20(m, 6H), 3.55-4.90(m, 4H), 4.14(s, 2H), 4.70(br s, 1H), 5.46(br s, 2H), 7.32(d, J=7Hz, 1H), 7.42(t, J=8Hz, 1H), 7.40-7.55(m, 2H), 7.77(d, J=8Hz, 1H), 7.86(d, J=8Hz, 1H), 7.98(br s, 1H)

i) N-シクロヘキシルメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -トランス-2-ブテン-1, 4-ジアミン 塩酸塩

【化234】



i i i) で得た化合物 (0. 50 g, 0. 76 mmol) を MeOH (20 ml) 中に加え、濃塩酸 (5 ml) を滴下した。室温で一夜攪拌し、減圧濃縮し、表題化合物を 0. 31 g (75. 7%) 得た。

元素分析 (C₂₉H₄₁N₃O · 2HCl · 0. 25H₂O として)

計算値 : C, 66.37 ; H, 8.35 ; N, 8.00 ; Cl, 13.50

実験値 66.37 8.27 7.90 13.82

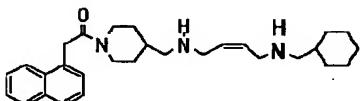
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 448 (M+H)⁺

同様に、以下の化合物を合成した。

実施例 16 2

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -シス-2-ブテン-1, 4-ジアミン 塩酸塩

【化235】



元素分析 (C₂₉H₄₁N₃O · 2HCl · 0. 9H₂O として)

計算値 : C, 64.89; H, 8.41 ; N, 7.83 ; Cl, 13.21

実験値 64.31 8.61 7.68 13.87

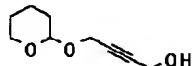
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 448 (M+H)⁺

実施例 16 3

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] -2-ブチニ-1, 4-ジアミン 塩酸塩の合成

i) 4 - (テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ) -2-ブチニ-1-オール

【化236】



2-ブチニ-1, 4-ジオール (8. 61 g, 0. 10 mmol) のジオキサン溶液 (300 ml) に、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (8. 41 g, 0. 10 mmol) および触媒量の濃塩酸 (3滴) を加え室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、析出物を濾去し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 50 : 1 ~ 20 : 1) で精製し、表題化合物を 8. 4 g (49%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.53-1.66 (m, 4H), 1.67-1.89 (m, 2H), 2.01 (br s, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.30 (AB q, J=16.3Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.81 (t, J=3.4Hz, 1H)

i i) N - [4 - (テトラヒドロ-2-ピラニルオキシ) -2-ブチニ-1-イル] フタルイミド

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.25 (m, 4H), 1.50-1.85 (m, 9H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.55-2.85 (m, 5H), 3.08 (t, J=12Hz, 1H), 3.59 (br s, 4H), 4.05 (d, J=13Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (d, J=13Hz, 1H), 5.90-6.00 (m, 2H), 7.33 (d, J=7Hz, 1H), 7.45 (t, J=7Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.85-8.00 (m, 2H), 9.08 (br s, 2H), 9.20 (br s, 2H)

元素分析 (C₂₉H₄₁N₃O · 2HCl · 0. 25H₂O として)

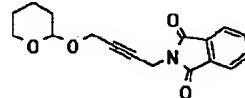
計算値 : C, 66.37 ; H, 8.35 ; N, 8.00 ; Cl, 13.50

実験値 66.37 8.27 7.90 13.82

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 448 (M+H)⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.85-1.00 (m, 2H), 1.00-1.30 (m, 5H), 1.50-1.90 (m, 8H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.63 (t, J=12Hz, 1H), 2.65-2.90 (m, 4H), 3.08 (t, J=12Hz, 1H), 3.68 (br s, 4H), 4.04 (d, J=13Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (d, J=13Hz, 1H), 5.85-6.00 (m, 2H), 7.33 (d, J=7Hz, 1H), 7.45 (t, J=7Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.85-8.00 (m, 2H), 9.19 (br s, 2H), 9.33 (br s, 2H)

【化237】



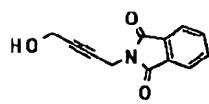
i) で得た化合物 (3. 40 g, 20. 0 mmol), フタルイミド (3. 24 g, 22. 2 mmol)、および Ph₃P (5. 61 g, 21. 4 mmol) の THF 溶液 (80 ml) に、DEAD (3. 83 g, 22. 0 mmol) を氷冷下加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテル (200 ml) を加えた。有機層を5% リン酸二水素カリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 5/1 ~ 3/1) で精製し、表題化合物を 3. 60 g (60%) 得た。

融点 78-79°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47-1.62 (m, 4H), 1.68-1.83 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.50 (t, J=2.0Hz, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 2H)

i i) N - (4-ヒドロキシ-2-ブチニ-1-イル) フタルイミド

【化238】



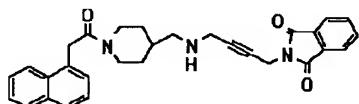
i i) で得た化合物 (3. 53 g, 11. 8 mmol) を MeOH (150 ml) に加え、p-トシリ酸 (18. 0 mg) を加え、室温で 2. 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に AcOEt (200 ml) を加えた後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮し、CHCl₃-EtOH から再結晶し表題化合物を 2. 62 g (定量的) 得た。

融点 156–159°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.76 (t, J=6.1Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.49 (t, J=2.0Hz, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.88 (m, 2H)

i v) 1-(1-naphthalenyl)-4-[(4-フタルイミド-2-ブチニル)アミノメチル]ピペリジン

【化239】



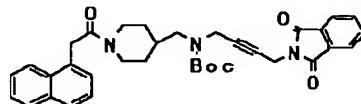
塩化オキサリル (0. 58 ml, 6. 6 mmol) の CH₂C₁₂ 溶液 (20 ml) を、−78°C に冷却し、DM SO (0. 55 ml, 7. 8 mmol) を加え、同温度で 10 分間攪拌した。N-(4-ヒドロキシ-2-ブチニル)フタルイミド (1. 29 g, 6. 0 mmol) の CH₂C₁₂ 溶液 (50 ml) を滴下し、さらに 25 分間攪拌した。Et₃N (2. 50 ml, 18. 0 mmol) を滴下後、10 分間攪拌し、4-アミノメチル-1-(1-naphthalenyl)アセチル ピペリジン (2. 0 g, 7. 09 mmol) の CH₂C₁₂ 溶液 (20 ml) を滴下後、さらに 15 分間攪拌した。反応溶液を室温に昇温し、減圧濃縮し、残渣に MeOH (50 ml) を加え、NaBH₄ (18.9 mg, 5. 0 mmol) を氷冷下加えた。同温で 2 時間攪拌後、溶媒を減圧濃縮した。残渣に水を (300 ml) を加え、CHCl₃ で抽出し、有機層を水洗後 Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 30/1 ~ 20/1) で精製し、表題化合物を 1. 38 g (48%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.36–1.70 (m, 3H), 1.75 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.36 (t, J=2.0Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.45 (t, J=2.0Hz, 2H), 4.68 (m, 1H), 7.32 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (m, 3H), 7.98 (m, 1H)

v) 1-(1-naphthalenyl)-4-[N-(4-

フタルイミド-2-ブチニル)アミノメチル]ピペリジン

【化240】

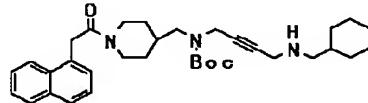


i v) で得た化合物 (1. 37 g, 2. 86 mmol) の CH₂C₁₂ 溶液 (20 ml) に (Boc)₂O (0. 681 g, 3. 12 mmol) および Et₃N (0. 47 ml, 3. 43 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 50/1) で精製し、表題化合物を 1. 62 g (98%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.83–1.21 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.48–1.71 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 7.54–4.08 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.98 (m, 1H)

v i) N-(t-ブキカルボニル) - N' - シクロヘキシルメチル - N - [1-(1-naphthalenyl)アセチル]ピペリジン - 4 - イルメチル] - 2 - ブチニル - 1, 4 - ジアミン

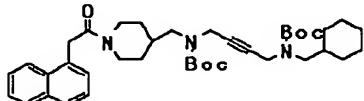
【化241】



v) で得た化合物 (0. 823 g, 1. 42 mmol) を EtOH (30 ml) に加え、ヒドラジン-1-水和物 (0. 21 ml, 4. 26 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に CHCl₃ を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣に CH₂C₁₂ (30 ml) およびシクロヘキサンカルボキシアルデヒド (0. 159 g, 1. 42 mmol) を加え、室温で 1.4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に MeOH (30 ml) を加え、NaBH₄ (3.8 mg, 1. 0 mmol) を氷冷下加えた。同温で 2 時間攪拌後、溶媒を減圧留去した。残渣に水を (100 ml) を加え、CHCl₃ で抽出し、有機層を水洗後 Na₂SO₄ で乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 40/1) で精製し、表題化合物を 0. 558 g (72%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (m, 2H), 1.18 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.53 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 2.46 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.98 (m, 1H)

v i i) N, N' - ピス (t-ブトキシカルボニル) - N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 2-ブチニ-1, 4-ジアミン
【化242】



v i i) で得た化合物 (0. 550 g, 1. 01 mmol) のCH₂C₁₂溶液 (20 ml) に (Boc)₂O (0. 240 g, 1. 10 mmol) を加え室温で23時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 3/1 ~ 1/1) で精製し、表題化合物を0. 593 g (91%) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.90 (m, 2H), 1.16 (m, 4H), 1.44 (s, 18H), 1.50-1.77 (m, 9H), 1.84 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.10 (d, J=7.3Hz, 2H), 3.15 (m, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.90-4.08 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (m, 1

元素分析 (C₂₉H₃₉N₃O · 2 HCl · 3 H₂Oとして)

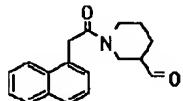
計算値 : C, 66.48; H, 8.00; N, 8.02; Cl, 13.53

実験値 66.52 8.01 8.00 13.60

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 446 (M+H)⁺

カルボキシアルデヒド

【化245】



塩化オキサリル (2. 5 ml, 28. 7 mmol) をC₂H₂C₁₂ (50 ml) 中に加え、-78°Cに冷却し、DMSO (3. 0 ml, 42. 3 mmol) のCH₂C₁₂ (5 ml) 溶液を滴下した。15分後、i) で得た化合物 (5. 5 g, 19. 4 mmol) のCH₂C₁₂ (10 ml) 溶液を滴下した。15分後、Et₃N (8. 0 ml, 57. 4 mmol) を加え、15分間攪拌した後、室温まで昇温した。水を加えて洗浄し、有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、表題化合物を5. 9 g (定量的) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 1.20-2.55 (m, 5H), 3.10-3.40 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.65-4.00 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 3H), 7.28-7.57 (m, 4H), 7.74-7.90 (m, 2H), 7.93-8.08 (m, 1H), 9.46 (s, 0.5H), 9.71 (s, 0.5H)

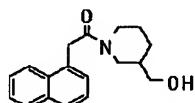
i i i) N-ベンジルオキシカルボニル-N' - (t-ブトキシカルボニル) -N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-3-イルメチル] - 1, 4-ブチニ-1, 4-ジアミン
【化246】

実施例 164

N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-3-イルメチル] - 1, 4-ブチニ-1, 4-ジアミン 塩酸塩の合成

i) 3-ヒドロキシメチル-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化244】



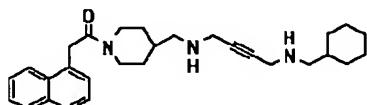
3-ヒドロキシメチルピペリジン (4. 0 g, 34. 7 mmol) をCH₂C₁₂ (100 ml) 中に加え、N-(1-ナフチルアセトキシ)コハク酸イミド (9. 8 g, 34. 6 mmol) のCH₂C₁₂ (50 ml) 溶液に滴下した。一夜攪拌し、水、希力性ソーダ水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 40/1) で精製し、表題化合物を7. 88 g (80. 1%) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 1.10-1.50 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 2H), 2.33 (t, J=7Hz, 1H), 2.75-2.95 (m, 1H), 3.20-3.55 (m, 4H), 3.75-4.00 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 2H), 7.33-7.58 (m, 4H), 7.68-7.90 (m, 2H), 7.97-8.06 (m, 1H)

i i) 1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-3-

H), 7.98 (m, 1H)

v i i) N-シクロヘキシリメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメチル] - 2-ブチニ-1, 4-ジアミン 塩酸塩
【化243】



vii) で得た化合物 (0. 586 g, 0. 91 mmol) をEtOH (30 ml) に加え、濃塗酸 (5 ml) を滴下し、室温で26時間攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を0. 428 g (91%) 得た。

融点 214-218°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 0.96 (m, 2H), 1.16 (m, 4H), 1.55-1.88 (m, 9H), 2.00 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 7.33 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 9.57 (m, 2H), 9.69 (m, 2H)

元素分析 (C₂₉H₃₉N₃O · 2 HCl · 3 H₂Oとして)

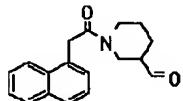
計算値 : C, 66.48; H, 8.00; N, 8.02; Cl, 13.53

実験値 66.52 8.01 8.00 13.60

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 446 (M+H)⁺

カルボキシアルデヒド

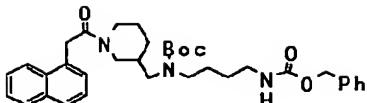
【化245】



塩化オキサリル (2. 5 ml, 28. 7 mmol) をC₂H₂C₁₂ (50 ml) 中に加え、-78°Cに冷却し、DMSO (3. 0 ml, 42. 3 mmol) のCH₂C₁₂ (5 ml) 溶液を滴下した。15分後、i) で得た化合物 (5. 5 g, 19. 4 mmol) のCH₂C₁₂ (10 ml) 溶液を滴下した。15分後、Et₃N (8. 0 ml, 57. 4 mmol) を加え、15分間攪拌した後、室温まで昇温した。水を加えて洗浄し、有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、表題化合物を5. 9 g (定量的) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 1.20-2.55 (m, 5H), 3.10-3.40 (m, 1H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.65-4.00 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 3H), 7.28-7.57 (m, 4H), 7.74-7.90 (m, 2H), 7.93-8.08 (m, 1H), 9.46 (s, 0.5H), 9.71 (s, 0.5H)

i i i) N-ベンジルオキシカルボニル-N' - (t-ブトキシカルボニル) -N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-3-イルメチル] - 1, 4-ブチニ-1, 4-ジアミン
【化246】

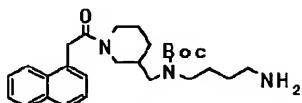


i ii) で得た化合物 (3. 9 g、13. 0 mmol), N-(ベンジルオキシカルボニル)-1, 4-ブタンジアミン (2. 62 g、11. 6 mmol), MgSO₄ (5. 0 g) を、CH₂Cl₂ (80 ml) 中に加え、一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣にMeOH (100 ml) を加え、氷冷下、NaBH₄ (1. 0 g、26. 4 mmol) を加えた。4時間攪拌し、水を滴下し、減圧濃縮し、CHCl₃ で抽出し、有

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

i v) N-(t-ブトキシカルボニル)-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-3-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン

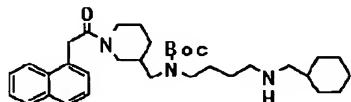
【化247】



質量分析値 (FAB-MS) m/z :

v) N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシリルメチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-3-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン

【化248】



i v) で得た化合物 (1. 1 g、2. 43 mmol), シクロヘキサンカルボキシアルデヒド (0. 38 ml、3. 14 mmol), Na₂SO₄ (3. 0 g) を、CH₂Cl₂ (30 ml) 中に加え、一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣にMeOH (50 ml) を加え、氷冷下、NaBH₄ (0. 3 g、7. 93 mmol) を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 5/1) で精製し、表題化合物を 0. 32 g (23. 7%) 得た。

機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 20/1) で精製し、油状物を 5. 1 g (90. 5%) 得た。本油状物を CH₂Cl₂ (100 ml) 中に溶解し、(Boc)₂O (3. 7 ml、16. 1 mmol) を加え、一夜攪拌した。減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 50/1) で精製し、表題化合物を 5. 27 g (85. 4%) 得た。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.00-1.85 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 2.40-3.35 (m, 7H), 3.50-3.80 (m, 1H), 4.00-4.25 (m, 2H), 4.35-4.70 (m, 2H), 5.00-5.25 (m, 3H), 7.20-7.60 (m, 9H), 7.70-8.00 (m, 4H)

488 (M+H)⁺

i ii) で得た化合物 (1. 5 g、2. 55 mmol) を、MeOH (100 ml) 中に加え、10% パラジウム炭素 (1. 2 g) を加え接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を 1. 15 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.00-2.20 (m, 11H), 1.30 (s, 9H), 2.40-4.70 (m, 12H), 7.30-7.60 (m, 4H), 7.70-8.00 (m, 3H)

454 (M+H)⁺

CH₂Cl₂ (30 ml) 中に加え、一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣にMeOH (50 ml) を加え、氷冷下、NaBH₄ (0. 3 g、7. 93 mmol) を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 5/1) で精製し、表題化合物を 0. 32 g (23. 7%) 得た。

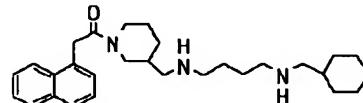
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.80 (m, 20H), 1.45 (s, 9H), 2.20-4.75 (m, 14H), 7.30-7.60 (m, 4H), 7.70-8.05 (m, 3H)

550 (M+H)⁺

i) Et₃N (0. 5 ml、3. 59 mmol) を CH₂Cl₂ (5 ml) 中に加え、(Boc)₂O (0. 3 ml、1. 31 mmol) を加え、一時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃) で精製し、表題化合物を 0. 179 g (48. 8%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.85 (m, 38H), 2.30-3.30 (m, 11H), 4.10-4.30 (m, 2H), 4.44-4.70 (m, 1H), 7.25-8.05 (m, 7H)

650 (M+H)⁺



v i) で得た化合物 (0. 179 g、0. 275 mmol)

v) で得た化合物 (0. 31 g、0. 564 mmol) を、CH₂Cl₂ (30 ml) 中に加え、Et₃N (0. 5 ml、3. 59 mmol) を加え、(Boc)₂O (0. 3 ml、1. 31 mmol) を加え、一夜攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣にMeOH (50 ml) を加え、氷冷下、NaBH₄ (0. 3 g、7. 93 mmol) を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 5/1) で精製し、表題化合物を 0. 179 g (48. 8%) 得た。

【化250】

1) を MeOH (20m1) 中に加え、濃塩酸 (5m1) を滴下し、4時間攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を 0.10g (67.6%) 得た。

融点 212-215°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.50

元素分析 (C₃₀H₃₉N₃O · 2HCl · 0.5H₂O として)

計算値 : C, 64.64; H, 8.64; N, 7.80; Cl, 14.47

実験値 64.67 8.67 7.81 14.50

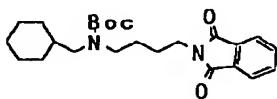
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 (M+H)⁺

実施例 165

N-シクロヘキシリルメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-2-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) N - [4 - [N - (t-ブトキシカルボニル) - N - (シクロヘキシリルメチル) アミノ] ブチル] フタルイミド

【化251】

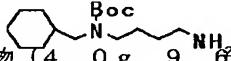


シクロヘキシリルメチルアミン (14.0g, 124mmol)、Et₃N (20.0m1, 143mmol) を CH₂Cl₂ (150m1) 中に加え、N - (4-ブロモ

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

i i) N - (t-ブトキシカルボニル) - N-シクロヘキシリルメチル-1, 4-ブタンジアミン

【化252】

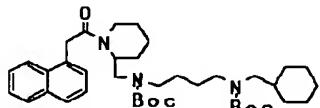


i) で得た化合物 (4.0g, 9.05mmol) を EtOH (120m1) 中に加え、ヒドラジン-水和物

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

i i i) N, N' - ピス (t-ブトキシカルボニル) - N-シクロヘキシリルメチル-N' - [1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-2-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン

【化253】



i i) で得た化合物 (0.70g, 2.46mmol), 1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン-2-カルボキシアルデヒド (1.34g, 4.76mmol), MgSO₄ (1.0g) を CH₂Cl₂ (30m1) 中に加え、室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し濾液を減圧濃縮し、残渣に MeOH (40m1) を加え、氷冷下 N

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

i v) N-シクロヘキシリルメチル-N' - [1 - (1-

(m, 3H), 1.55-2.10 (m, 13H), 2.50-3.00 (m, 8H), 3.10-3.50 (m, 4H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.15-4.40 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.45 (t, J=7Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.82 (d, J=9Hz, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H)

元素分析 (C₃₀H₃₉N₃O · 2HCl · 0.5H₂O として)

計算値 : C, 64.64; H, 8.64; N, 7.80; Cl, 14.47

実験値 64.67 8.67 7.81 14.50

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 (M+H)⁺

ブチル) フタルイミド (34g, 121mmol) の CH₂C₁₂ (150m1) 溶液を室温下、一時間で滴下した。一時間攪拌した後、減圧濃縮し、DMF (300m1), Et₃N (20m1) を加え、80°Cで2時間攪拌した。冷却後、Et₃N (20m1, 143mmol), (Boc)₂O (37m1, 161mmol) を加え、一夜攪拌した。減圧濃縮し、AcOEtで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 9/1) で精製し、表題化合物を 16.8g (33.5%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.75-1.00 (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.40-1.80 (m, 11H), 3.00 (br s, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.70 (t, J=7Hz, 2H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.80-7.90 (m, 2H)

415 (M+H)⁺

(1.6m1, 33.0mmol) を滴下し、室温で一夜攪拌した。減圧濃縮し、CHCl₃を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を 2.63g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.75 (m, 13H), 1.44 (s, 9H), Boc, 2.00-2.55 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 3.01 (m, 1), 3.16 (m, 1H)

285 (M+H)⁺

a BH₄ (0.36g, 9.51mmol) を加えた。室温で2時間攪拌し、水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃で抽出し、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 20/1) で精製し、油状物を 0.64g 得た。本油状物を CH₂Cl₂ (15m1) 中に加え、Et₃N (0.25m1, 1.79mmol), (Boc)₂O (0.4m1, 1.74mmol) を加え、3時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 5/1 ~ 3/1) で精製し、表題化合物を 0.412g (24.8%) 得た。

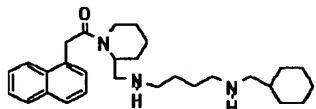
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.75-1.00 (m, 2H), 1.00-1.75 (m, 27H), 2.60-5.50 (m, 13H), 7.20-7.55 (m, 4H), 7.76 (d, J=8Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.85-8.05 (m, 1H)

650 (M+H)⁺

ナフチルアセチル) ピペリジン-2-イルメチル] -

1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化254】



i i i) で得た化合物 (0. 397 g, 0. 61 mmol)

元素分析 (C₂₉H₄₃N₃O · 2HCl · 2H₂Oとして)

計算値 : C, 62.35; H, 8.84; N, 7.52; Cl, 12.69

実験値 62.08 9.16 7.11 13.54

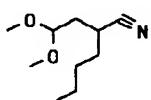
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 (M+H)⁺

実施例 166

2-ブチル-N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-
(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチ
ル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) 2-[(2, 2-ジメトキシ)エチル]ヘキサンニ
トリル

【化255】

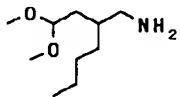


3-シアノプロパンアルジメチルアセタール (3. 27 g, 25. 3 mmol) をTHF (100 ml) 中に
加え、アルゴン雰囲気下、-70°C に冷却し、n-ブチ
ルリチウム (1. 6 規定 ヘキサン溶液) (18 ml,
28. 8 mmol) を滴下し、同温度で 15 分攪拌し
た。1-ブロモブタン (3 ml, 28. 0 mmol) を
加え、氷水下で 45 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウ
ム水溶液を加え、CHCl₃ で抽出し、シリカゲルカラム
クロマトグラフィー (ヘキサン/AcOE t = 7 /
1) で精製し、油状物として標題化合物を 3. 41 g
(73%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.3-1.7
(m, 6H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.6-2.75 (m, 1H), 3.37 (s, 3H, OC
H₃), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 4.56 (dd, J=7.3 and 4.4Hz, 1H)

i) 2-[(2, 2-ジメトキシ)エチル]ヘキシリ
アミン

【化256】



i) で得た化合物 (1. 79 g, 9. 68 mmol) を
THF (35 ml) 中に溶解し、氷冷下、LiAlH₄
(507 mg, 13. 3 mmol) を加え、同温度で 2
時間攪拌した。さらに LiAlH₄ (504 mg, 1
3. 3 mmol) を追加し、2. 5 時間攪拌した。1 規
定カリ性ソーダ水溶液を氷冷下加え、セライト濾過した。
濾液を CHCl₃ で抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na₂S

1) を MeOH (20 ml) 中に加え、濃塩酸 (5 ml)
1) を滴下し、室温で一夜攪拌した。減圧濃縮し、表題
化合物を 0. 256 g (74. 8%) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.10-1.40
(m, 4H), 1.55-1.85 (m, 15H), 2.60-5.00 (m, 13H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 7.95-8.05 (m, 1H), 8.45-9.05
(m, 4H)

(m)

元素分析 (C₂₉H₄₃N₃O · 2HCl · 2H₂Oとして)

計算値 : C, 62.35; H, 8.84; N, 7.52; Cl, 12.69

実験値 62.08 9.16 7.11 13.54

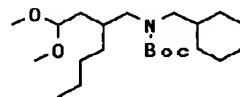
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 450 (M+H)⁺

O₂ で乾燥し、減圧濃縮し、油状物として標題化合物を
1. 401 g (77%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.2-1.8
(m, 11H), 2.64 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (s,
3H, OCH₃), 4.47 (t, J=5.9Hz, 1H).

i i i) N-(t-ブトキシカルボニル) -N-シクロ
ヘキシリメチル-2-[2-(2, 2-ジメトキシ)エ
チル]ヘキシリアミン

【化257】

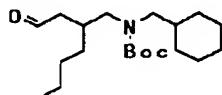


i i) で得た化合物 (1. 40 g, 7. 41 mmol)
1)、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド (1. 0 m
l, 8. 27 mmol) を CH₂Cl₂ (60 ml) に溶
解し、MgSO₄ (0. 7 g) を加え、室温下、9 時間
攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣
を MeOH (40 ml) に溶解し、氷冷下、NaBH₄
(0. 56 g, 14. 7 mmol) を少量づつ加え、室
温下 14 時間攪拌した。さらに、氷冷下、NaBH
₄ (0. 135 g, 3. 6 mmol) を少量づつ加え、
室温下 7 時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHCl
l₃ で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄
で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 6/1) で精
製し、油状物を 1. 841 g 得た。本油状物を CH₂Cl
l₂ (75 ml) に溶解し、氷冷下 (Boc)₂O (2.
11 g, 9. 68 mmol) 、Et₃N (1. 35 m
l, 9. 70 mmol) を加え、室温下、22 時間攪拌
した。さらに (Boc)₂O (2. 16 g, 9. 90 m
mol) 、Et₃N (1. 00 ml, 7. 19 mmol
l) を加え、室温下、4 日間攪拌した。反応液を減圧濃
縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
キサン/AcOE t = 8/1) で精製し、標題化合物を
1. 63 g (65%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.85-1.75 (m, 22H), 1.44 (s, 9H,
Boc), 1.83 (m, 1H), 2.9-3.15 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.30 (s,
3H), 4.43 (t, J=5.9Hz, 1H)

質量分析値 (E I -MS) m/z : 385 (M)⁺
i v) 3-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシリメチル]アミノメチル]ヘプタナール

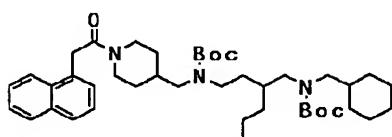
【化258】



i i i) で得た化合物 (1. 579 g, 4. 09 mmol) をアセトン (40 ml) に溶解し、1 規定 塩酸

質量分析値 (FAB-MS) m/z :
v) N, N'-(t-ブトキシカルボニル)-2-ブチル-N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン

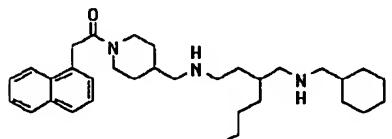
【化259】



i v) で得た化合物 (0. 81 g, 2. 38 mmol) 、4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン (0. 68 g, 2. 40 mmol) を C₂H₅Cl₂ (30 ml) に溶解し、MgSO₄ (23.5 mg) を加え、室温下、1.6 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を MeOH (45 ml) に溶解し、氷冷下、NaBH₄ (0. 20 g, 5. 13 mmol) を少量づつ加え、室温下 5. 5 時間攪拌し

質量分析値 (FAB-MS) m/z :
v i) 2-ブチル-N-シクロヘキシリメチル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化260】



v) で得た化合物 (0. 97 g, 1. 37 mmol) を EtOH (15 ml) に溶解し、濃塩酸 (5 ml) を加

元素分析 (C₃₃H₅₁N₃O · 3HCl · 1. 1H₂O として)

計算値 : C, 62.42; H, 8.92; N, 6.62; Cl, 16.75

実験値 62.70 8.99 6.30 16.81

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 506 (M+H)⁺

実施例 167
N-シクロヘキシリメチル-N-メチル-N'-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成
i) N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘ

(8. 2 ml) を加え、室温下 2 時間攪拌した後、50 °Cで 1 時間攪拌した。氷冷下、1 規定 カ性ソーダ水溶液 (8 ml) を加えて中和し、減圧濃縮した。水を加え、CHCl₃で抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 6/1) で精製し、標題化合物を 0. 836 g (60%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.8-0.95 (m, 5H), 1.05-1.35 (m, 9H), 1.42 (s, 9H, Boc), 1.5-1.7 (m, 6H), 2.25-2.4 (m, 3H), 2.85-3.2 (m, 4H), 9.69 (s, 1H)

340 (M+H)⁺

た。反応液に水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) で精製し、油状物を 0. 88 g 得た。本化合物を CH₂Cl₂ (25 ml) に溶解し、(Boc)₂O (0. 88 g, 1. 45 mmol) 、Et₃N (0. 30 ml, 2. 17 mmol) を加え、室温下、1.3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 45/1) で精製し、標題化合物を 1. 12 g (定量的) 得た。

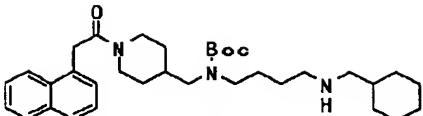
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.8-0.95 (m, 5H), 1.15-1.35 (m, 10H), 1.44 (s, 18H, 2Boc), 1.55-1.9 (m, 13H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.9-3.25 (m, 7H), 3.84 (d, J=14.2Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.71 (br, 1H), 5.30 (s, 2H), 7.32 (d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.47-7.56 (m, 2H, Ar), 7.77 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.98 (br, 1H, Ar)

706 (M+H)⁺

え、室温下、20 時間攪拌した。さらに、濃塩酸 (3 ml) を加え、室温下、24 時間攪拌した後、45 °Cで 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、標題化合物を 0. 87 g (99%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.9-2.1 (m, 27H), 2.75 (m, 1H), 2.85-3.2 (m, 9H), 4.06 (d, J=12.7Hz, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.62 (d, J=12.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.43 (t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.47-7.55 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.88 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar)

キシリメチル-N-(1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル)-1, 4-ブタンジアミン
【化261】

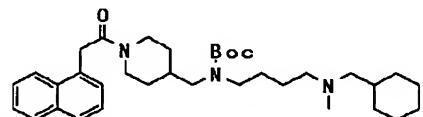


実施例2の*i i i*) の化合物、すなわち 4-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(4-オキソブチル)アミノメチル]-1-(1-ナフチルセチル)ピペリジン(0.90 g, 2.0 mmol)をCH₂C₁₂(8 ml)に溶解し、シクロヘキシリメチルアミン(0.26 ml, 2.0 mmol)を加え、室温下、2.5時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をMeOH(10 ml)に溶解し、氷冷下、NaBH₄(0.15 g, 4.0 mmol)を加え、室温下、14時間攪拌し

質量分析値(FAB-MS) m/z :

i i i) N-(t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシリメチル-N'-メチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン

【化262】

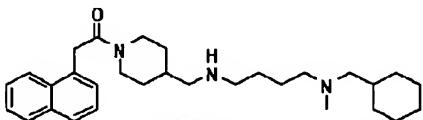


i) で得た化合物(0.40 g, 0.71 mmol)を

質量分析値(FAB-MS) m/z :

i i i) N-シクロヘキシリメチル-N-メチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化263】



元素分析(C₃₀H₄₅N₃O · 2.2HCl · 3.4H₂Oとして)

計算値 : C, 59.54; H, 8.99; N, 6.94; Cl, 12.89

実験値 59.46 8.95 7.33 12.97

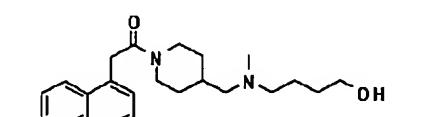
質量分析値(FAB-MS) m/z : 464 (M+H)⁺

実施例168

N-シクロヘキシリメチル-N'-メチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成

i) 4-[N-(4-ヒドロキシブチル)-N-メチル]アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化264】



4-[N-(4-アセトキシブチル)アミノメチル]-

た。水を加え、減圧濃縮し、CHC₁₂で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂C₁₂/MeOH = 12/1 ~ 7/1)で精製し、標題化合物を0.51 g (47%) 得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ : 0.85-1.0(m, 3H), 1.1-1.3(m, 4H), 1.42(s, 9H, Boc), 1.45-1.6(m, 5H), 1.6-1.85(m, 8H), 1.9-2.4(m, 2H), 2.45-2.7(m, 4H), 2.78(m, 1H), 2.9-3.2(m, 5H), 3.85(d, J=12.7Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 4.70(m, 1H), 7.32(d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.42(t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.47-7.56(m, 2H, Ar), 7.77(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.87(d, J=8.8Hz, 1H, Ar), 7.98(br, 1H, Ar)

550 (M+H)⁺

MeOH(20 ml)に溶解し、常法に従って、過剰の37% ホルマリン、及び過剰のNaBH₄を用いてメチル化し、表題化合物を0.417 g (定量的) 得た。

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz) δ : 1.41(s, 9H, Boc), 0.75-1.9(m, 2OH), 2.15-2.45(m, 5H), 2.61(m, 2H), 2.9-3.1(m, 3H), 3.15(m, 2H), 3.48(s, 1H), 3.84(d, J=13.2Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 4.69(m, 1H), 7.32(d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.42(t, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.47-7.56(m, 2H, Ar), 7.76(d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.84-7.87(m, 1H, Ar), 7.98(m, 1H, Ar)

564 (M+H)⁺

i i) で得た化合物(0.41 g, 0.73 mmol)をEtOH(10 ml)に溶解し、濃塩酸(1 ml)を加えて攪拌し、減圧濃縮し、標題化合物を0.27 g (80%) 得た。

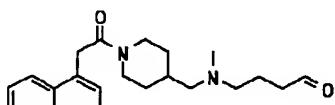
し、標題化合物を 1. 37 g (6.4%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.9-1.05 (m, 1H), 1.05-1.2 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 1.78 (d, J=11.2Hz, 3H), 2.04 (s, 2H), 2.46 (d, J=5.4Hz, 2H), 2.63 (t, J=12.2Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.5

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

i i) 4-[N-メチル-N-(4-オキソブチル)アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化265】

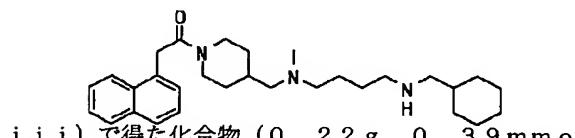


塩化オキサリル (0.37 ml, 4.30 mmol) の CH₂C_l₂ 溶液 (9 ml) をアルゴン気流下、-78℃ に冷却した。DMSO (0.61 ml, 8.64 mmol) の CH₂C_l₂ 溶液 (2.6 ml) を 10 分間かけて滴下した後、そのまま 30 分間攪拌した。) で得た化合物 (0.65 g, 1.76 mmol) の CH₂C_l₂ 溶液 (5 ml) を 15 分間かけて滴下した後、そのまま 2 時間攪拌した。Et₃N (2.0 ml, 14.4 mmol) を加えた後、室温に昇温し、30 分間攪拌した。水を加え、CHC_l₃ で抽出し、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物を 0.56 g (87%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.85-1.0 (m, 1H), 1.05-1.15 (m, 1H), 1.15-1.8 (m, 5H), 2.13 (s, 3H), 2.1-2.4 (m, 2H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 2H), 2.93 (t, J=11.2Hz, 1H), 3.83 (d, J=13.7Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.65-4.75 (m, 1H), 7.32 (d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.49-7.56 (m, 2H, Ar), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.86 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 9.74 (s, 1H, CHO)

i i i) N-(1-ブロトキシカルボニル)-N-シクロヘキシリメチル-N'-メチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタジアミン 塩酸塩

【化267】



i i i) で得た化合物 (0.22 g, 0.39 mmol)

元素分析 (C₃₀H₄₅N₃O · 2.2HCl · 3H₂O として)

計算値 : C, 60.26; H, 8.97; N, 7.03; Cl, 13.04

実験値 60.62 9.10 6.74 12.97

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 464 (M+H)⁺

実施例 169

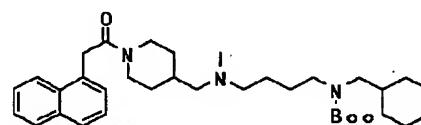
N-シクロヘキシリメチル-N',N'-ジメチル-[1-

6 (m, 2H), 3.87 (d, J=13.2Hz), 4.15 (s, 2H), 4.71 (d, J=13.2Hz), 7.31 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H, Ar), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.86 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.97 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar)

369 (M+H)⁺

フチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1,4-ブタジアミン

【化266】



i i) で得た化合物 (0.56 g, 1.52 mmol)

を CH₂C_l₂ (10 ml) に溶解し、シクロヘキシリメチルアミン (0.20 ml, 1.52 mmol) を加え、室温下、3.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に MeOH (1.5 ml) を加え、氷冷下、NaBH₄ (0.12 g, 0.5 mmol) を加え、室温下、21 時間攪拌した。水を加えて減圧濃縮し、CHC_l₃ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣に CH₂C_l₂ (2.0 ml) を加え、(Boc)₂O (0.26 g, 1.19 mmol) を加え、室温下、4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂C_l₂/MeOH = 20/1) で精製し、標題化合物を 0.23 g (27%) 得た。

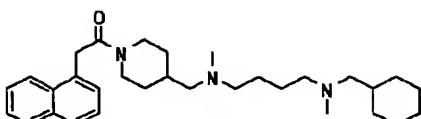
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.85-1.0 (m, 4H), 1.0-1.25 (m, 5H), 1.39-1.69 (m, 10H), 1.43 (s, 9H, Boc), 1.79 (d, J=13.7Hz, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.83 (d, J=14.2Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.69 (d, J=13.7Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.47-7.55 (m, 2H, Ar), 7.76 (d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.86 (d, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar)

564 (M+H)⁺

1) を EtOH (1.5 ml) に溶解し、濃塩酸 (1 ml) を加えて攪拌し、減圧濃縮し、標題化合物を 0.21 g (89%) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.0-1.4 (m, 9H), 1.65-1.9 (m, 10H), 2.15 (m, 1H), 2.75-3.25 (m, 9H), 3.30 (s, 3H), 3.59 (q, J=6.8Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.33 (d, J=6.8Hz, 1H, Ar), 7.43 (t, J=7.6Hz, 1H, Ar), 7.45-7.55 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H, Ar), 7.88 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar)

【化268】



実施例 168 の i v) の化合物 (0. 26 g, 0. 47 mmol) を MeOH (15 ml) に溶解し、37% ホルマリン (0. 14 ml, 1. 89 mmol) を加え、室温下、5時間攪拌した後、NaBH₄ (0. 06 g, 1. 58 mmol) を加え、室温下、14. 5時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮した後、CHCl₃で抽出し、Na₂SO₄で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂/MeOH = 10/1~6/1) で精製し、N-シクロヘキシルメチル-N'-ジメチル-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミンを0. 21 g (87%) 得た。1規定 塩酸-EtOH溶液 (4 ml) で塩酸塩とし、表題化合物を得た。

融点 256~259°C

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.85~1.9 (m, 19H), 2.1~2.2 (m, 1H), 2.75~3.3 (m, 10H), 2.86 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 4.0~4.1 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.62 (d, J=11.7Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.8 Hz, 1H, Ar), 7.43 (t, J=7.3Hz, 1H, Ar), 7.46~7.53 (m, 2H, Ar), 7.79 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H, Ar), 7.9

元素分析 (C₂₈H₄₂N₄O · 5. 1 HCl · 2. 5 H₂O として)

計算値 : C, 49.34; H, 7.70 ; N, 8.22 ; Cl, 26.52

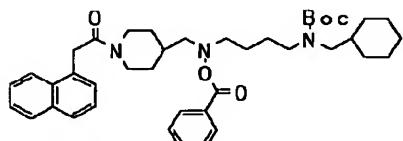
実験値 49.51 7.42 7.97 26.62

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

実施例 171

N-シクロヘキシルメチル-N'-ヒドロキシ-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩の合成
i) N-ベンゾイルオキシ-N'-[t-ブトキシカルボニル)-N'-シクロヘキシルメチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン

【化270】



N-(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン (0. 60 g, 1. 09 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、Na₂HPO₄ (0. 78 g, 5. 45 mmol) を加え、室温で25%過酸化ベンゾイル水溶液 (0. 30 g, 0. 93 mmol) の THF 溶液を滴

9 (d, J=7.8Hz, 1H, Ar)

元素分析 (C₃₁H₄₇N₃O · 2 HCl · 0. 5 H₂O として)

計算値 : C, 66.53; H, 9.00 ; N, 7.51 ; Cl, 12.67

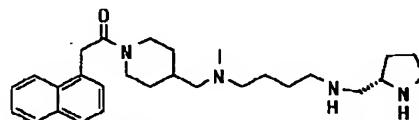
実験値 66.74 8.91 7.23 12.49

同様に以下の化合物を合成した。

実施例 170

N-メチル-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-N'-(2S)-ピロリジン-2-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩

【化269】



¹H-NMR (CD₃OD, 500MHz) δ : 1.1~1.3 (m, 2H), 1.8~2.0 (m, 7H), 2.0~2.1 (m, 1H), 2.1~2.2 (m, 2H), 2.3~2.4 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.1~3.25 (m, 5H), 3.4~3.5 (m, 3H), 3.53 (dd, J=13.5 and 7.2Hz, 1H), 4.0~4.08 (m, 3H), 4.24 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.63 (d, J=12.7Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.2Hz, 1H, Ar), 7.44 (t, J=7.2Hz, 1H, Ar), 7.48~7.55 (m, 2H, Ar), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H, Ar)

元素分析 (C₂₈H₄₂N₄O · 5. 1 HCl · 2. 5 H₂O として)

計算値 : C, 49.34; H, 7.70 ; N, 8.22 ; Cl, 26.52

実験値 49.51 7.42 7.97 26.62

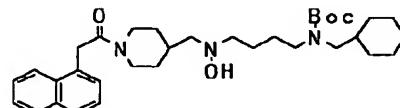
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 (M+H)⁺

下した。二日間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcOEt = 3/2) で精製し、表題化合物を0. 410 g (56%) 得た

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.40 (s, 18H), 0.88~1.88 (m, 20H), 2.56~3.13 (m, 10H), 3.80 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.66 (m, 1H), 7.30~7.60 (m, 5H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.98 (m, 4H), 8.10 (d, J=6.8Hz, 1H)

i) N-(t-ブトキシカルボニル)-N-シクロヘキシルメチル-N'-ヒドロキシ-N'-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]-1, 4-ブタンジアミン

【化271】



ナトリウムメトキシド (0. 15 g) を MeOH (10 ml) に溶解し、i) で得た化合物 (0. 41 g, 0. 62 mmol) の THF (10 ml) 溶液を加えた。室温で一夜攪拌後、減圧濃縮し、水を加え CH₂Cl₂

I_2 で抽出し、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/ AcOEt = 2/3）で精製し、表題化合物を 0.24 g (69%) 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta: 1.43(\text{s}, 9\text{H}), 0.85\text{--}1.85(\text{m}, 20\text{H}), 2.43(\text{m}, 2\text{H}), 2.60\text{--}2.65(\text{m}, 3\text{H}), 2.97\text{--}3.28(\text{m}, 5\text{H}), 3.82(\text{m}, 1\text{H}), 4.15(\text{s}, 2\text{H}), 4.69(\text{m}, 1\text{H}), 7.30\text{--}7.54(\text{m}, 4\text{H}), 7.75(\text{d}, J=8.3\text{Hz}, 1\text{H}), 7.85(\text{d}, J=8.3\text{Hz}, 1\text{H}), 7.98(\text{d}, J=8.8\text{Hz}, 1\text{H})$

i i i) N-シクロヘキシルメチル-N'-ヒドロキシ-N' - [1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル] - 1, 4-ブタンジアミン 塩酸塩
【化272】

元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 : C, 63.40; H, 8.48; N, 7.65; Cl, 12.91

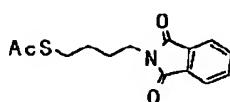
実験値 63.42 8.53 7.61 13.01

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 466 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

実施例 172

4 - [4 - (シクロヘキシルメチルアミノ) ブチルチオメチル] - 1 - (1-ナフチルアセチル) ピペリジン 塩酸塩の合成

i) N - (4-アセチルチオブチル) フタルイミド
【化273】



N - (4-プロモブチル) フタルイミド (1.5. 0 g、

元素分析 ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ として)

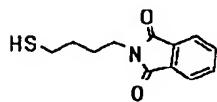
計算値 : C, 60.60; H, 5.45; N, 5.05

実験値 60.46 5.40 5.05

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 278 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

i i) N - (4-メルカブトブチル) フタルイミド

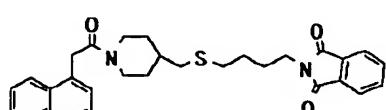
【化274】



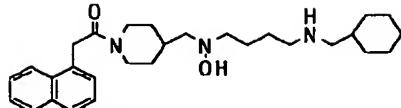
i) 得た化合物 (4.0 g、14.4 mmol) を 1 満定 塩酸-EtOH 溶液 (120 ml) 中に加え、3 時間加熱還流した。

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 236 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

i i i) 1 - (1-ナフチルアセチル) - 4 - [4 - (フタルイミド) ブチルチオメチル] ピペリジン
【化275】



i i) 得た化合物 (3.32 g、14.1 mmol)



i i) 得た化合物 (0.24 g, 0.42 mmol) を EtOH (6 ml) に溶解し、濃塩酸 (3 ml) を加え、室温で、5時間攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を 0.20 g (87%) 得た。

融点: 195 - 197 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}) \delta: 1.02\text{--}1.34(\text{m}, 7\text{H}), 1.70\text{--}2.24(\text{m}, 13\text{H}), 2.78(\text{m}, 1\text{H}), 2.85(\text{d}, J=7.3\text{Hz}, 2\text{H}), 3.02\text{--}3.41(\text{m}, 7\text{H}), 4.05(\text{m}, 1\text{H}), 4.23(\text{m}, 2\text{H}), 4.63(\text{m}, 1\text{H}), 7.32\text{--}7.55(\text{m}, 4\text{H}), 7.80(\text{d}, J=8.3\text{Hz}, 1\text{H}), 7.87(\text{m}, 1\text{H}), 7.99(\text{d}, J=8.3\text{Hz}, 1\text{H})$

53.2 mmol), チオ酢酸カリウム (9.0 g、78.8 mmol) を、アセトン (300 ml) 中に加え、6時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に CHCl_3 を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣に MeOH を加えて結晶化させ、表題化合物を 13.3 g (48.0%)を得た。

融点: 67 - 70 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta: 7.84(\text{dd}, J=5 \text{ and } 3\text{Hz}, 2\text{H}), 7.71(\text{dd}, J=5 \text{ and } 3\text{Hz}, 2\text{H}), 3.70(\text{t}, J=7\text{Hz}, 2\text{H}), 2.91(\text{t}, J=7\text{Hz}, 2\text{H}), 2.31(\text{s}, 3\text{H}), 1.85\text{--}1.70(\text{m}, 2\text{H}), 1.70\text{--}1.55(\text{m}, 2\text{H})$

間加熱還流した。冷却後、減圧濃縮し、残渣をジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、赤褐色結晶性粉末として表題化合物を 3.32 g (97.9%) 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta: 1.36(\text{t}, J=8\text{ Hz}, 1\text{H}), 1.55\text{--}1.70(\text{m}, 2\text{H}), 1.70\text{--}1.85(\text{m}, 2\text{H}), 2.91(\text{dt}, J=8 \text{ and } 7\text{Hz}, 2\text{H}), 3.71(\text{t}, J=7\text{ Hz}, 2\text{H}), 7.72(\text{dd}, J=5 \text{ and } 3\text{Hz}, 2\text{H}), 7.85(\text{dd}, J=5 \text{ and } 3\text{Hz}, 2\text{H})$

を DMF (15 ml) 中び溶解し、60% 水素化ナトリウム (0.60 g、15.5 mmol) の DMF (25 ml) 懸濁液中に氷冷下、滴下した。10分間攪拌し、4-メタシスルフォニルメチル-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン (4.16 g、11.5 mmol) の DMF (15 ml) 溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。水を加え、 AcOEt で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し減圧濃縮し、残渣

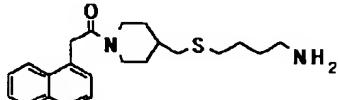
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt = 2/1~1/1)で精製し、表題化合物を3.09g(53.7%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.85~1.05(m, 1H), 1.05~1.15(m, 1H), 1.55~1.90(m, 7H), 2.30~2.45(m, 2H), 2.51(t, J=7Hz)

質量分析値(FAB-MS) m/z :

i v) 4-[4-(4-アミノブチルチオ)メチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化276】

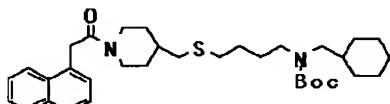


上記精製物(3.36g, 6.70mmol)をEtOH(100ml)中に加え、ヒドラジン一水和物(1.2ml, 24.7mmol)を滴下し、一夜加熱還流した。減圧濃縮し、CHCl₃を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を2.48g(定量的)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.95~1.05(m, 1H), 1.10~1.30(m, 1H), 1.40~1.80(m, 8H), 1.87(d, J=13Hz, 1H), 2.49(t, J=7Hz, 2H), 2.62(td, J=13 and 2Hz, 1H), 2.70(t, J=7Hz, 2H), 2.96(t, J=13Hz, 1H), 3.69(t, J=7Hz, 2H), 3.84(d, J=13Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 4.71(d, J=13Hz, 1H), 7.32(d, J=6Hz, 1H), 7.41(t, J=8Hz, 1H), 7.40~7.55(m, 2H), 7.60~7.90(m, 6H), 7.98(d, J=8Hz, 1H)

v) 4-[4-[N-(t-ブロキシカルボニル)-N-(シクロヘキシルメチル)アミノ]ブチルチオメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化277】



i v) で得た化合物(1.2g, 3.24mmol)、シクロヘキサンカルボキシアルデヒド(0.59ml, 4.87mmol)、MgSO₄(1.0g)をCH₂Cl₂(30ml)中に加え、室温で一夜攪拌した。不溶物を濾去し濾液を減圧濃縮した。残渣にMeOH(30ml)を加え、氷冷NaBH₄(0.37g, 9.7

元素分析(C₂₉H₄₂N₂O₃·HCl·0.75H₂Oとして)

計算値: C, 67.41; H, 8.56; N, 5.42; Cl, 6.86; S, 6.21

実験値 67.60 8.56 5.02 7.47 6.27

質量分析値(FAB-MS) m/z : 476 (M+H)⁺

同様に以下の化合物を合成した。

実施例173

1-(1-ナフチルアセチル)-4-[4-[[(S)-ピロリジン-2-イル]メチルアミノ]ブチルチオメチル]ピペリジン塩酸塩

z, 2H), 2.61(td, J=16 and 2Hz, 1H), 2.96(td, J=13 and 2Hz, 1H), 3.69(t, J=7Hz, 2H), 3.84(d, J=13Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 4.71(d, J=13Hz, 1H), 7.32(d, J=6Hz, 1H), 7.41(t, J=8Hz, 1H), 7.40~7.55(m, 2H), 7.60~7.90(m, 6H), 7.98(d, J=8Hz, 1H)

501 (M+H)⁺

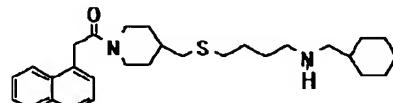
9mmol)を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH=20/1~15/1)で精製し、油状物を1.01g得た。

本化合物にCH₂Cl₂(30ml)を加え、Et₃N(0.6ml, 4.31mmol), (Boc)₂O(0.99ml, 4.31mmol)を加えて攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-AcOEt=5/1)で精製し、表題化合物を0.97g(79.2%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.45(m, 9H), 0.80~1.90(m, 20H), 2.30~2.50(m, 2H), 2.49(t, J=7Hz, 2H), 2.62(td, J=13 and 3Hz, 1H), 2.90~3.10(m, 3H), 3.15(br s, 2H), 4.16(s, 2H), 4.72(d, J=13Hz, 1H), 7.32(d, J=7Hz, 1H), 7.42(t, J=8Hz, 1H), 7.40~7.55(m, 2H), 7.77(d, J=8Hz, 1H), 7.87(d, J=8Hz, 1H), 7.98(d, J=8Hz, 1H)

v i) 4-[4-(シクロヘキシルメチルアミノ)ブチルチオメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン塩酸塩

【化278】



v) で得た化合物(0.47g, 0.83mmol)をMeOH(20ml)中に加え、濃塗酸(5ml)を滴下し、一夜攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を0.31g(71.8%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.80~1.30(m, 6H), 1.50~1.85(m, 14H), 2.40~2.55(m, 4H), 2.60(t, J=12Hz, 1H), 2.71(br s, 2H), 2.86(br s, 2H), 3.06(t, J=13Hz, 1H), 4.02(d, J=13Hz, 1H), 4.15(s, 2H), 4.40(d, J=13Hz, 1H), 7.32(d, J=7Hz, 1H), 7.44(t, J=8Hz, 1H), 7.45~7.55(m, 2H), 7.82(d, J=8Hz, 1H), 7.90~8.00(m, 2H), 8.59(br s, 2H)

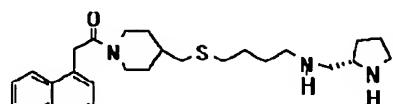
元素分析(C₂₉H₄₂N₂O₃·HCl·0.75H₂Oとして)

計算値: C, 67.41; H, 8.56; N, 5.42; Cl, 6.86; S, 6.21

実験値 67.60 8.56 5.02 7.47 6.27

質量分析値(FAB-MS) m/z : 476 (M+H)⁺

【化279】



¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.95-1.15 (m, 2H), 1.55-2.05 (m, 10H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.40-2.70 (m, 5H), 2.85-3.15 (m, 3H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.85 (br s, 1H), 4.03 (d, J=13Hz

元素分析 (C₂₇H₃₉N₃O S · 2 HCl · 1.25H₂O として)

計算値 : C, 59.06; H, 7.98; N, 7.65; S, 5.84

実験値 59.16 8.08 7.66 5.97

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 454 (M+H)⁺

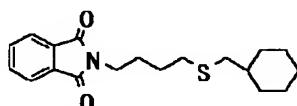
実施例 174

4-[4-(シクロヘキシルメチルチオ) プチルアミノメチル] -1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン塩酸塩の合成

i) N-[4-(シクロヘキシルメチルチオ) プチル]

フタルイミド

【化280】



N-(4-メルカブトブチル) フタルイミド (2.0 g、8.5 mmol)、60%水素化ナトリウム (0.41 g、10.3 mmol)、プロモメチルシクロヘキサン (1.2 ml、8.6 mmol) を、DMF (50 ml) 中に加え、1時間攪拌し、水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcEt = 20/1) で精製し、表題化合物を 1.51 g (53.6%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.30 (m, 3H), 1.30-1.50 (m, 1H), 2.38 (d, J=7Hz, 2H), 2.53 (t, J=7Hz, 2H), 3.71 (t, J=7Hz, 2H), 7.71 (dd, J=5 and 3Hz, 2H), 7.84 (dd, J=5 and 3Hz, 2H)

i) 4-(シクロヘキシルメチルチオ) プチルアミン
【化281】



i) で得た化合物 (1.51 g、4.56 mmol) を EtOH (50 ml) 中に加え、ヒドラジン-水和物 (0.7 ml、14.4 mmol) を滴下し、室温で4時間攪拌した。減圧濃縮し、CHCl₃を加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、表題化合物を 0.80 g (87.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.30 (m, 3H), 1.30-1.95 (m, 12H), 2.40 (d, J=7Hz, 2H), 2.50 (t, J=7Hz, 2H), 2.70 (t, J=7Hz, 2H)

i ii) 4-[N-(t-ブロキカルボニル)-N-[4-(シクロヘキシルメチルチオ) プチル] アミノメチル] -1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン
【化282】

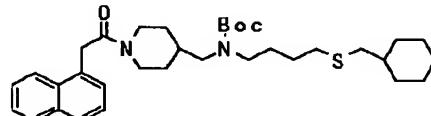
z, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.40 (d, J=13Hz, 1H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.45 (t, J=8Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.80-8.00 (m, 2H), 9.20-9.50 (m, 4H)

元素分析 (C₂₇H₃₉N₃O S · 2 HCl · 1.25H₂O として)

計算値 : C, 59.06; H, 7.98; N, 7.65; S, 5.84

実験値 59.16 8.08 7.66 5.97

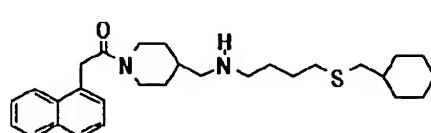
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 454 (M+H)⁺



4-(シクロヘキシルメチルチオ) プチルアミン (0.80 g、3.97 mmol)、1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-カルボキシアルデヒド (2.0 g、6.20 mmol) を、CH₂C₁₂ (30 ml) 中に加え、一夜攪拌した。減圧濃縮し、残渣のMeOH (40 ml) を加え、氷冷下、NaBH₄ (0.47 g、12.4 mmol) を加え、4時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 50/1 ~ 20/1) で精製し、油状物を 0.765 g 得た。本油状物を CH₂C₁₂ (20 ml) 中に加え、Et₃N (0.25 ml、1.79 mmol), (Boc)₂O (0.37 ml, 1.61 mmol) を加え、3時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/AcEt = 3/1 ~ 5/2) で精製し、表題化合物を 0.815 g (36.3%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80-1.05 (m, 2H), 1.05-1.30 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.90 (m, 15H), 2.38 (d, J=7Hz, 2H), 2.49 (t, J=7Hz, 2H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.85-3.20 (m, 5H), 3.75-3.90 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.42 (t, J=8Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 7.77 (d, J=8Hz, 1H), 7.86 (d, J=8Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H)

i v) 4-[4-(シクロヘキシルメチルチオ) プチルアミノメチル] -1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン 塩酸塩
【化283】



i vi) で得た化合物 (0.82 g、1.44 mmol) を EtOH (20 ml) 中に加え、濃塩酸 (4 ml) を滴下し、一夜攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を 0.44 g (60.0%) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 0.80-1.00 (m, 2H), 1.00-1.30 (m, 5H), 1.30-1.50 (m, 1H), 1.50-1.90 (m, 11H), 1.90-2.05

(m, 1H), 2.38 (d, J=7Hz, 2H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.63 (t, J=1Hz, 1H), 2.79 (br s, 2H), 2.87 (br s, 2H), 3.07 (t, J=12Hz, 1H), 4.04 (d, J=13Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.38 (d, J=13Hz, 1

元素分析 (C₂₉H₄₂N₂O₂S · HCl · O · 2.5H₂O として)

計算値 : C, 68.61; H, 8.64; N, 5.52; Cl, 6.98; S, 5.84

実験値 68.42 8.66 5.51 7.17 6.45

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 467 (M+H)⁺

実施例 175

1-(シクロヘキシルメチルアミノ)-4-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメトキシ]ブタン 塩酸塩の合成

i) 1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン

【化284】



1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(エトキシカルボニル)ピペリジン (1.0 g, 3.27 mmol) を EtOH (20 ml) 中に加え、LiBH₄ (0.14 g, 6.55 mmol) を加え、16時間加熱還流した。冷却後、水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃で抽出し、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 20/1) で精製し、油状物として表題化合物を 0.63 g (77.3%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.0-1.2 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H).

i ii) 1-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-ブテン-4-オール

【化285】

シス-2-ブテン-1-^{OTBDPS}-Y, 4-ジオール (10.0 g, 0.114 mol) を THF (300 ml) に溶解し、-78°Cに冷却し、1.6規定 ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (78 ml, 0.125 mol) を 10 分間で滴下した。20分後、TBDPSCL (31.2 g, 0.114 mol) を加え昇温し、3時間攪拌した。水を加えジエチルエーテルで抽出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧下溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 1/4) で精製し、無色油状物の表題化合物を 31.5 g (85%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.05 (s, 9H), 4.01 (m, 2H), 4.26 (d, J=5.9Hz, 2H), 5.6-5.8 (m, 2H), 7.4 (m, 6H), 7.7 (m, 4H)

i iii) 1-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヨード-2-ブテン

【化286】

氷冷下 Ph₃P (15.0 g, 57.2 mmol)、イ

H₂, 7.32 (d, J=7Hz, 1H), 7.42 (t, J=8Hz, 1H), 7.45 (t, J=7Hz, 2H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.82 (d, J=8Hz, 1H), 7.85-8.00 (m, 2H), 8.73 (br s, 2H)

元素分析 (C₂₉H₄₂N₂O₂S · HCl · O · 2.5H₂O として)

計算値 : C, 68.61; H, 8.64; N, 5.52; Cl, 6.98; S, 5.84

実験値 68.42 8.66 5.51 7.17 6.45

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 467 (M+H)⁺

ミダゾール (5.5 g, 80.9 mmol) を THF (80 ml) に溶解し、よう素 (15 g) の CH₂Cl₂ (200 ml) 溶液を 15 分間で滴下した。更に 30 分間攪拌し、i i) で得た化合物 (15 g, 45.9 mmol) の CH₂Cl₂ (50 ml) 溶液を滴下し 5°Cで一夜攪拌した。希チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、CH₂Cl₂ で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 1/5) で精製し、淡黄色油状物の表題化合物を 15.5 g (77.4%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.06 (s, 9H), 3.9 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.7 (m, 4H)

i v) 1-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-ブテン

【化287】

i iii) で得た化合物 (1.0 g, 4.01 mmol) を DMF (20 ml) に溶解し、60% 水素化ナトリウム (0.30 g, 7.5 mmol) を加え、20 分間攪拌した。1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン (2.28 g, 5.2 mmol) を加え 3 時間攪拌した。水を加え、AcOEt で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 1/4) で精製し、淡黄色油状物の表題化合物を 0.51 g (22.8%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.06 (s, 9H), 1.1-1.8 (m, 5H), 2.8 (m, 2H), 3.26 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.96 (d, J=4.9Hz, 2H), 4.1-4.3 (m, 6H), 5.12 (s, 2H), 5.7-5.9 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 11H), 7.7 (m, 4H)

v) 1-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-(ピペリジン-4-イルメチル)ブタン

【化288】

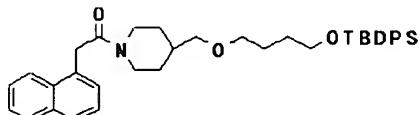
i v) で得た化合物 (2.38 g, 4.27 mmol) を MeOH (20 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (0.30 g) を加え、接触水素還元した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、無色油状物の表題化合物を

1. 52 g (83.6%) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 1.03 (s, 9H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 7H), 2.6-2.7 (m, 2H), 3.0-3.7 (m, 8H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H)

v i) 4-[4-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ) ブチルオキシメチル]-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化289】

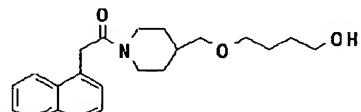


1-ナフチル酢酸 (0.67 g, 3.57 mmol) を CH₂C₁₂ (50 ml) 中に溶解し、v) で得た化合物 (1.52 g, 3.57 mmol)、HOBT (0.73 mg, 5.36 mmol)、NMM (1.08 g, 10.7 mmol) を加え、EDC (1.03 g, 5.36 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。CHC₁₃ を加え1規定 塩酸、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄後、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン = 2/3) で精製し、無色油状物として表題化合物を 1.69 g (79.7%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.04 (s, 9H), 1.1-1.2 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 7H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.1-3.4 (m, 4H), 3.66 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.8 (m, 1H), 7.3-7.7 (m, 10H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H)

v ii) 4-(4-ヒドロキシブロキシメチル)-1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン

【化290】



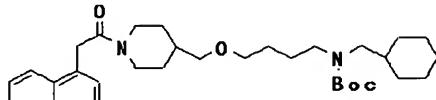
v i) で得た化合物 (1.69 g, 2.85 mmol) を THF (20 ml) に溶解し、1規定 フッ化テトラブチルアンモニウム THF 溶液 (4.3 ml, 4.3 mmol) を加え、18時間攪拌した。水を加えAcOEtで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 20/1) で精製し、無色油状物の表題化合物を 1.0 g (98.8%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.91-1.2 (m, 2H), 1.6-1.8 (m, 6H), 2.4 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.61 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.7 (m, 4H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H)

v ii) 1-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-

- (シクロヘキシリメチル) アミノ]-4-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメトキシ] ブタン

【化291】

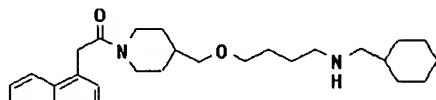


塩化オキサリル (0.72 g, 5.63 mmol) を C₂H₅C₁₂ (30 ml) 中に溶解し、-78°Cに冷却し、DMSO (0.88 g, 11.3 mmol) を加え15分攪拌した。v ii) で得た化合物 (1.0 g, 2.8 mmol) のCH₂C₁₂ (5 ml) 溶液を滴下し1時間攪拌した。Et₃N (2.28 g, 22.5 mmol) を加え、室温に昇温した。水を加えCHC₁₃で抽出し、MgSO₄で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 20/1) で精製し、無色油状物を 0.89 g 得た。上記油状物 (0.89 mg, 2.52 mmol) を CH₂C₁₂ (10 ml) 中に溶解し、シクロヘキシリメチルアミン (0.30 g, 2.64 mmol) を加え、14時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣を MeOH (10 ml) を加え、NaBH₄ (0.15 g, 3.78 mmol) を加え3時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHC₁₃で抽出し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 20/1) で精製し、無色油状物を 0.83 mg 得た。本油状物を CH₂C₁₂ (20 ml) に溶解し、(Boc)₂O (0.52 g, 2.39 mmol)、Et₃N (0.37 g, 3.68 mmol) を加え15時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン = 1/1) で精製し、無色油状物の表題化合物を 0.85 g (55%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.44 (s, 9H), 0.9-1.8 (m, 20H), 2.6 (m, 1H), 2.9-3.4 (m, 9H), 3.8 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H)

i x) 1-(シクロヘキシリメチルアミノ)-4-[1-(1-ナフチルアセチル) ピペリジン-4-イルメトキシ] ブタン 塩酸塩

【化292】



v iii) で得た化合物 (0.85 g, 1.46 mmol) を EtOH (10 ml) に溶解し、濃塩酸 (1 ml) を加え3日間攪拌後、減圧濃縮し、表題化合物を 0.73 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.9-1.8 (m, 20H), 2.7-3.5 (m, 10H), 3.9 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.

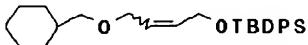
質量分析値 (FAB-MS) m/z :

実施例 176

1-シクロヘキシリルメトキシ-4-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチルアミノ]ブタン 塩酸塩の合成

i) 1-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-シクロヘキシリルメトキシ-2-ブテン

【化293】

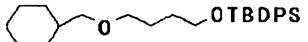


シクロヘキサンメタノール (0.48 g, 4.17 mmol) を DMF (20 mL) 中に溶解し、60% 水素化ナトリウム (0.34 g, 8.34 mmol) を加え、60°Cで30分間攪拌した。氷冷下、1-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヨード-2-ブテン (2.0 g, 4.58 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。水を加え、AcOEtで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 2/3) で精製し、無色油状物として表題化合物を 0.81 g (46%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.06 (s, 9H), 0.9-1.8 (m, 11H), 3.21 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.96 (d, J=4.8Hz, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.8-5.9 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H)

i i) 1-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-(シクロヘキシリルメトキシ)ブタン

【化294】

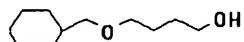


i) 得た化合物 (0.81 g, 1.92 mmol) を MeOH (10 mL) に溶解し、5% パラジウム炭素 (0.10 g) を加え接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 1/9) で精製し、無色油状物として表題化合物を 0.82 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.05 (s, 9H), 0.8-1.8 (m, 15H), 3.17 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.38 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.68 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.3-7.5 (m, 6H), 7.6-7.7 (m, 4H)

i i i) 4-(シクロヘキシリルメトキシ)ブタノール

【化295】



i i) 得た化合物 (0.82 g, 1.93 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、1規定 フッ化四ブチルアンモニウム-THF溶液 (2.9 mL, 2.9 mmol) を加え14時間攪拌した。水を加え、AcOEtで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、MgSO₄で

80 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H)

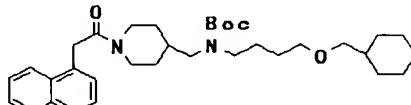
451 (M+H)⁺

燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 2/3) で精製し、無色油状物として表題化合物を 0.25 g (70%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 14H), 2.7 (m, 1H), 3.24 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.44 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.6 (m, 2H)

i v) 4-[N-(t-ブトキシカルボニル)アミノメチル]-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化296】

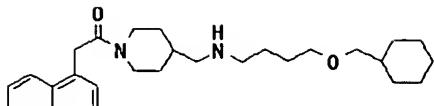


塩化スルフリル (0.34 g, 2.68 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、-78°Cに冷却し、DMSO (0.42 g, 5.36 mmol) を加え15分間攪拌後、i i i) で得た化合物 (0.25 g, 1.34 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。Et₃N (0.82 g, 8.0 mmol) を滴下し、室温に昇温し1時間攪拌した。水を加え、CHCl₃で抽出し、MgSO₄で乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。本油状物 (0.24 g, 1.34 mmol) を CH₂Cl₂ (6 mL) に溶解し、4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン (0.45 g, 1.61 mmol) を加え1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (10 mL) を加え、NaBH₄ (0.10 g, 2.68 mmol) を加え14時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHCl₃で抽出し、飽和 NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH = 10/1) で精製し、無色油状物を 0.43 g 得た。本油状物を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解し、(Boc)₂O (0.27 g, 1.24 mmol) 、Et₃N (0.19 g, 1.9 mmol) を加え1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 1/1) で精製し、無色油状物として表題化合物を 0.49 g (66.4%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.8-1.9 (m, 20H), 1.43 (s, 9H), 2.6 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 7H), 3.38 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.0 (1H, m)

v) 1-シクロヘキシリルメトキシ-4-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチルアミノ]ブタン 塩酸塩

【化297】



i v) で得た化合物 (0. 49 g, 0. 89 mmol) を $\text{EtO} \text{OH}$ (10 ml) に溶解し、濃塩酸 (1 ml) を滴下し、14時間攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を

元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1.4\text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 : C, 68.69; H, 8.75; N, 5.52

実験値 68.95 9.05 5.51

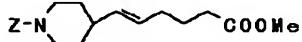
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

実施例 177

1-(シクロヘキシルメチルアミノ)-6-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イル]ヘキサン塩酸塩の合成

i) メチル 6-[1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-5-ヘキサネート

【化298】

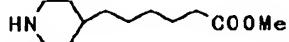


臭化 (4-カルボキシブチル) トリフェニルfosfオニウム (5.32 g, 12 mmol) を THF (100 ml) に溶解し、1規定ナトリウム ピス(トリメチルシリル)アミド THF溶液 (24 ml, 24 mmol) を加え10分間攪拌した。1-(ベンジルオキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボシアルデヒド (2.43 g, 10 mmol) を加え3日間攪拌を続けた。1規定塩酸を加え、 CHCl_3 で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣に MeOH (50 ml) を加え、濃硫酸 (1 ml) を滴下し、3時間加熱還流した。減圧濃縮し、 CHCl_3 で抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{AcOEt}/\text{ヘキサン}=1/3$) で精製し、無色油状物の表題化合物を 1.84 g (53.3%) 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 1.2-2.5 (m, 10H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.0-4.2 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.2-5.4 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

i i) メチル 6-(ピペリジン-4-イル)ヘキサネート

【化299】



i) で得た化合物 (1.84 g, 5.33 mmol) を MeOH (50 ml) に溶解し、5%パラジウム炭素 (0.20 g) を加え接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、無色油状物の表題化合物を 0.96 g (84.4%) 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}) \delta$: 1.0-1.8 (m, 13H), 2.31 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.64 (s, 3H)

0.45 g (定量的) 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, 400\text{MHz}) \delta$: 0.9-1.9 (m, 20H), 2.7 (m, 1H), 2.88 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.23 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.80 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)

元素分析 ($\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1.4\text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 : C, 68.69; H, 8.75; N, 5.52

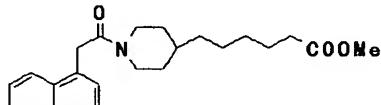
実験値 68.95 9.05 5.51

質量分析値 (FAB-MS) m/z : 451 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

i i i) 4-[5-(メトキシカルボニル)ペンチル]

-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化300】

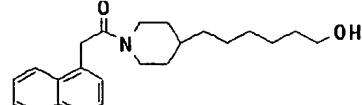


1-ナフチル酢酸 (0.84 g, 4.5 mmol) を CH_2Cl_2 (20 ml) に溶解し、4-[5-(メトキシカルボニル)ペンチル]ピペリジン (0.96 g, 4.5 mmol)、HOBT (0.91 g, 6.75 mmol)、NMM (0.91 g, 9 mmol) を加え、最後にEDC (1.29 g, 6.75 mmol) を加え室温で4時間攪拌した。 CHCl_3 を加え1規定塩酸、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄後、無水 MgSO_4 乾燥し、溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{AcOEt}/\text{ヘキサン}=1/1$) で精製し、表題化合物を 1.61 g (93.8%) 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 0.8-1.8 (m, 13H), 2.29 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)

i v) 4-(6-ヒドロキシヘキシル)-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン

【化301】



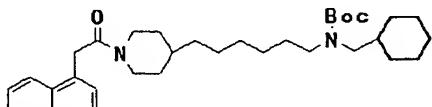
i i i) で得た化合物 (0.64 g, 1.68 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、氷冷下、1規定ボラン-THF溶液 (1.4 ml, 1.4 mmol) を滴下し、2時間攪拌した。水を加え、 AcOEt で抽出し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{AcOEt}/\text{ヘキサン}=3/1$) で精製し、表題化合物を 0.20 g (33.7%) 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$: 0.8-1.8 (m, 13H), 2.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 3.62 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.

7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 1H)

v) 1-[N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イル]ヘキサン

【化302】



塩化オキサリル (0.15 g, 1.13 mmol) を CH_2Cl_2 (30 ml) に溶解し、-78°C に冷却後、DMSO (0.18 g, 2.26 mmol) を滴下し、15 分間攪拌した。iv) で得た化合物 (0.20 g, 0.57 mmol) の CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。Et₃N (0.35 g, 3.4 mmol) を加え、室温に昇温し 1 時間攪拌した。水を加え、CHC₁₃ で抽出し、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、油状物を得た。本油状物を CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し、シクロヘキシルメチルアミン (0.07 g, 0.6 mmol) を加え 1 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣に MeOH (10 ml) を加え、NaBH₄ (0.045 g, 1.2 mmol) を加え 14 時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHC₁₃ で抽出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHC₁₃/MeOH = 10/1) で精製し、無色油

元素分析 (C₃₀H₄₄N₂O · HCl · 0.1H₂O として)

計算値 : C, 74.00; H, 9.36; N, 5.75; Cl, 7.28

実験値 73.83 9.34 5.50 7.48

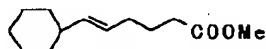
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 449 (M+H)⁺

実施例 178

1-シクロヘキシル-6-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチルアミノ]ヘキサン 塩酸塩の合成

i) メチル 6-シクロヘキシル-5-エキセネート

【化304】



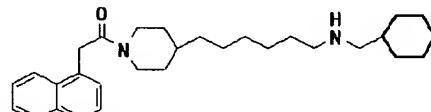
臭化 (4-カルボキシブチル) トリフェニルfosfオニウム (5.32 g, 12 mmol) を THF (10 ml) に溶解し、1 規定 ナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミド THF 溶液 (24 ml, 24 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。シクロヘキシルカルボキシアルデヒド (1.12 g, 10 mmol) を加え 15 時間攪拌した。1 規定 塩酸を加え、CHC₁₃ で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後、減圧濃縮し、残渣を MeOH (100 ml) に溶解し、濃硫酸 (1 ml) を加え 24 時間加熱還流した。冷却後、減圧濃縮し、CHC₁₃ で抽出し、水洗後、MgS

状物を 0.19 g 得た。本油状物を CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し、(Boc)₂O (0.14 g, 0.64 mmol)、Et₃N (0.09 g, 0.85 mmol) を加え 3 日間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 1/2) で精製し、無色油状物として表題化合物を 0.18 g (58%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 26H), 2.6 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 5H), 3.8 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.77 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H)

v i) 1-(シクロヘキシルメチルアミノ)-6-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イル]ヘキサン 塩酸塩

【化303】



v) で得た化合物 (0.18 g, 0.33 mmol) を EtOH (8 ml) に溶解し、濃塩酸 (1 ml) を滴下し、一夜攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を 0.16 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 26H), 2.7 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H)

元素分析 (C₃₀H₄₄N₂O · HCl · 0.1H₂O として)

計算値 : C, 74.00; H, 9.36; N, 5.75; Cl, 7.28

実験値 73.83 9.34 5.50 7.48

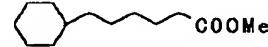
質量分析値 (FAB-MS) m/z : 449 (M+H)⁺

O₄ で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン = 1/9) で精製し、無色油状物として表題化合物を 1.73 g (82.3%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.0-2.4 (m, 17H), 3.67 (s, 3H), 5.1-5.3 (m, 2H)

i i) 6-(シクロヘキシル)カプロン酸メチル

【化305】

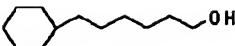


i) で得た化合物 (1.73 g, 8.23 mmol) を MeOH (50 ml) に溶解し、5% パラジウム炭素 (0.20 g) を加え、接触水素還元した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、無色油状物として表題化合物を 1.73 g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 19H), 2.30 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.66 (s, 3H)

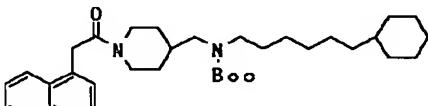
i i i) 6-(シクロヘキシル)エキサノール

【化306】



i i) 得た化合物をジエチルエーテル (20m1) に溶解し、LiAlH₄ (0.37g, 9.82mmol) を加え18時間攪拌した。氷冷下、水、1規定力性ソーダ水溶液を加えて攪拌し、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン = 1/4) で精製し、無色油状物として表題化合物を 1.03g (44.5%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.8-1.8 (m, 22H), 3.7 (m, 2H)
i v) 1-[N-(1-ブロモ-2-ナフチルアセチル)-N-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノ]-6-(シクロヘキシル)ヘキサン
【化307】



塩化オキサリル (1.42g, 11.2mmol) をCH₂C_l₂ (30m1) に溶解し、-78℃に冷却後、DMSO (1.75g, 22.4mmol) を加え15分間攪拌した。6-(シクロヘキシル)ヘキサノール (1.03g, 5.59mmol) のCH₂C_l₂ (10m1) 溶液を滴下し、1時間攪拌した。Et₃N (3.4g, 33.5mmol) を加え、室温に昇温し1時間攪拌した。水を加え、CHC_l₃で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、油状物を得た。本油状物をCH₂C_l₂ (30m1) に溶解し、4-アミノメチル-1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン (1.58g, 5.6mmol) を加え1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣にMeOH (30m1) を加

質量分析値 (FAB-MS) m/z :

実施例 179

AMPAチャネル選択性試験 AMPA受容体、およびNMDA受容体イオンチャネル遮断作用の評価をBlaeschkeらの方法 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 6528-6532 (1993)) を参考にして、以下の様に行った。アフリカツメガエル (雌性、浜松生物教材、三協ラボ) より摘出した卵母細胞に、ラット脳poly(A)⁺RNA (市販; C LONTECH社製、またはラット脳より抽出したもの) を注入し、penicillin (10000 U/ml)-streptomycin (10 mg/ml) 混液 (シグマ社製) を含むMBS (Ca²⁺含) に移し、19℃インキュベーター内で培養した。AMPAレセプター遮断作用の測定には注入4日後から、NMDAレセプター遮断作用の測定には5日後から実験に用いた。

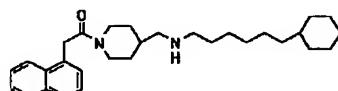
AMPAチャネル選択性試験

AMPAレセプター遮断作用の測定：オオサイト用フローパスに、Ringer液 (AMPA用: 90 mM NaCl, 1 mM KCl, 10 mM HEPES, 2.0 mM BaCl₂, 0.1 mM CaCl₂, pH 7.6)

え、NaBH₄ (0.32g, 8.4mmol) を加え14時間攪拌した。水を加え、減圧濃縮し、CHC_l₃で抽出し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄後、MgSO₄で乾燥し、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHC_l₃/MeOH = 10/1) で精製し、無色油状物を 2.23g 得た。本油状物をCH₂C_l₂ (30m1) に溶解し、(Boc)₂O (1.63g, 7.46mmol)、Et₃N (1.0g, 9.94mmol) を加え1時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン = 2/3) で精製し、無色油状物として表題化合物を 1.99g (65%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.8-1.9 (m, 26H), 2.6 (m, 1H), 2.9-3.2 (m, 5H), 3.8 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.98 (m, 1H)

v) 1-シクロヘキシル-6-[1-(1-ナフチルアセチル)ピペリジン-4-イルメチル]アミノ]ヘキサン塩酸塩
【化308】



i v) 得た化合物 (1.99g, 3.63mmol) をEtOH (20m1) に溶解し、濃塩酸 (1m1) を滴下し、18時間攪拌した。減圧濃縮し、表題化合物を 1.77g (定量的) 得た。

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0.8-2.0 (m, 26H), 2.7 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.9-3.2 (m, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.3-7.6 (m, 4H), 7.80 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H)

449 (M+H)⁺

を灌流 (流速5 ml /分) した。2本のガラス微小電極を水平に対し約45度の角度で、左右から卵母細胞に刺入した。刺入し、静止膜電位が安定した後に膜電位を-70 mVに固定した。灌流液をAMPA受容体のアゴニストであるカイニン酸300 μM (シグマ社製) 含有のものに切り替え、30秒間適用した。その際にAMPAレセプターのイオンチャネルを通じて細胞内へ流入する電流を測定した。約3分間隔でこの反応を記録した後に、灌流液をカイニン酸 (300 μM) と検体含有のものに切り替え、同様に30秒間適用した。カイニン酸のみを適用した時の電流の大きさ (A) と検体共存下での電流の大きさ (B) とを比較し、検体のAMPA受容体遮断作用を求めた。

NMDAレセプター遮断作用の測定：オオサイト用フローパスに、Ringer液 (NMDA用: 98 mM NaCl, 1 mM KCl, 1.5 mM HEPES, 2.0 mM BaCl₂, 0.1 mM CaCl₂, pH 7.6) を灌流した。AMPA受容体遮断作用測定時と同様にガラス微小電極を刺入し、静止膜電位が安定した後に膜電位を-7

0mVに固定した。灌流液をNMDA受容体のアゴニストである300 μM NMDA (RBI社製) と10 μMグリシン (シグマ社製) 含有のものに切り替え、30秒間適用した。その際にNMDA受容体のイオンチャネルを通って細胞内へ流入する電流を測定した。約3分間隔でこの反応を記録した後に、灌流液を300 mM NMDAと10 mMグリシンと検体含有のものに切り替え、同様に30秒間適用した。NMDAとグリシンのみを適用した時の電流の大きさ (D) と検体共存下での電流の大きさ (E) を比較し、検体のNMDA受容体遮断作用を求めた。

抑制率の算出方法

Ca²⁺透過性AMPAレセプター遮断作用：検体の作用を調べた後に、Ca²⁺透過性AMPA受容体に対して強い遮断作用をもつジロウグモ毒素JSTX-3 (和光純薬製) (3 mM) とカイニン酸 (300 mM) を含む液を適用した。この時に流れる電流を測定し、この電流の大きさ (C) をCa²⁺

非透過性AMPA受容体を介したものとした。3mMのJSTX-3による抑制率をCa²⁺透過性AMPA受容体の100%抑制とみなして、検体による抑制率をJSTX-3に対する相対値で表した。

$$\text{抑制率 [%]} = (A - B / A - C) \times 100$$

NMDAレセプター遮断作用：NMDAとグリシンのみを適用した時の電流の大きさに対する抑制率を以下のように求めた。

$$\text{抑制率 [%]} = \{ 1 - (E / D) \} \times 100$$

各チャネルに対する阻害活性 (IC50値) とその比

(NMDA/AMPA) を表1に示す。JSTX-3, 及びNASに比較して本発明化合物はAMPAチャネルに対して高い選択性を示している。

表1 AMPA受容体イオンチャネル選択性

【表1】

実施例番号	IC50 (AMPA) (μM)	IC50 (NMDA) (μM)	NMDA/AMPA
1	0. 25	13. 6	54. 5
4	0. 71	12. 4	16. 9
7	0. 37	7. 4	20. 0
20	0. 35	48. 9	140. 0
28	0. 96	8. 3	8. 60
30	0. 25	90	360
44	0. 73	14. 7	20. 2
45	1. 10	5. 6	5. 1
48	0. 74	41	55. 4
69	0. 27	16	59. 3
70	1. 70	60	35. 3
77	1. 50	9. 5	6. 3
78	0. 72	7. 6	10. 6
80	0. 77	3. 9	5. 1
84	0. 17	2. 0	11. 8
108	0. 28	17. 8	64. 3
151	0. 56	13	23. 2
JSTX-3	0. 28	0. 98	3. 5
NAS	0. 69	0. 44	0. 64

実施例180

収縮期血圧の変化

ウレタン麻酔下、雄性Wisterラットの大腿動脈および大腿静脈にカニューレーションし、大腿動脈のカニューレを血圧トランスデューサーにつなぎ血圧を測定した。検体は、血圧が一定した後、大腿静脈のカニューレを介して3 mg/kg (bolus) 投与した。*印を付したもの

は、3 mg/kg (bolus) 投与した。収縮期血圧の最大変化を表2に示した。NASに比較して、本発明の化合物は血圧に対する影響がほとんどないことが判明した。

表2 血圧に対する影響

【表2】

実施例番号	収縮期血圧の最大変化 (mmHg)
NAS	-54. 8*
1	+11. 0
3	+13. 0
5	+5. 0

6	+ 2. 0 +
7	+ 1 8. 0
8	+ 1 4. 0
1 0	- 1. 0
1 1	+ 7. 0
1 2	- 3. 0
1 3	+ 7. 0
1 4	- 1. 0
1 5	+ 2 0. 0
1 6	+ 1 6. 0
1 7	+ 2 0. 0
1 8	+ 1 0. 0
1 9	+ 1 1. 0
2 0	+ 1 6. 0
2 3	+ 1 3. 0
2 4	+ 8. 0
2 6	+ 1 1. 0
2 7	+ 5. 0
2 8	- 1. 0
2 9	- 5. 0
3 3	+ 9. 0
3 5	+ 9. 0
3 8	+ 1 0. 0
4 0	+ 8. 0
4 2	+ 1 1. 0
4 3	+ 1 8. 0
4 4	+ 1 0. 0
4 7	- 4. 0
4 8	+ 9. 0
4 9	+ 1 0. 0
5 0	+ 1 0. 0
5 1	+ 7. 0
5 2	+ 7. 0
5 3	+ 1 4. 0
5 5	+ 2. 0
5 6	- 4. 0
5 7	+ 1 1. 0
5 8	+ 7. 0
5 9	+ 7. 0
6 0	0. 0
6 1	+ 1. 0
6 2	+ 8. 0
6 3	- 3. 0
6 5	+ 1 6. 0
6 7	+ 5. 0
6 9	+ 4. 0
7 0	+ 3. 0
7 1	+ 9. 0
7 3	- 6. 0
7 5	+ 8. 0

7 6	+ 5. 0
7 7	+ 1 5. 0
7 8	+ 1 2. 0
7 9	+ 1 3. 0
8 0	+ 8. 0
8 1	- 1 2. 0
8 2	+ 1 9. 0
9 3	+ 5. 0
1 0 4	+ 1 6. 0
1 0 6	+ 1. 0
1 0 7	+ 1 1. 0
1 0 8	+ 8. 0
1 0 9	- 5. 0
1 1 1	+ 1 9. 0
1 1 2	+ 7. 0
1 1 4	+ 9. 0
1 1 6	+ 2 0. 0
1 2 0	- 7. 0
1 2 1	+ 4. 0
1 2 2	- 9. 0
1 2 3	+ 2. 0
1 2 4	- 8. 0
1 3 5	+ 1 1. 0
1 3 7	+ 1 0. 0
1 4 1	+ 4. 0
1 4 2	+ 7. 0
1 4 3	- 3. 0
1 4 4	- 1 0. 0
1 4 5	+ 1 1. 0
1 4 6	+ 6. 0
1 4 8	+ 1 2. 0
1 4 9	+ 1 1. 0
1 5 1	- 2. 0
1 5 2	+ 3. 0
1 5 3	+ 5. 0
1 5 4	- 2. 0
1 5 8	+ 1 2. 0
1 5 9	+ 1 5. 0
1 6 1	+ 2. 0
1 6 2	- 3. 0
1 6 3	+ 4. 0
1 6 4	- 8. 0
1 6 5	- 6. 0
1 6 7	- 1 0. 0
1 6 9	- 1. 0
1 7 0	- 4. 0
1 7 1	+ 8. 0
1 7 2	- 6. 0
1 7 3	- 7. 0

実施例 181

スナネズミによる脳虚血再灌流モデルにおける評価
体重55～70 g (10週令) スナネズミを用いた。これらの動物は恒温 (23±2°C)、恒湿 (55±5 %)、12時間明暗サイクル (7:00～19:00) 環境下で飼育し、水および餌を自由に摂取させた。被検体を注射用生理食塩液に2.5、5および10 mg/2ml/kgとなるように溶解し、又は、懸濁液とし、虚血再灌流直後、2、4、6時間後の計4回腹内投与した。10週令のスナネズミの頸動脈を1.5% halothane, N₂O 700 ml/min, O₂ 300 ml/minの吸入麻酔下で剥離し、糸をかけた。麻酔を中止した約5分後から、動脈クリップで頸動脈を閉塞し、5分間脳虚血を負荷した。その後、クリップを外し血流を再開した。虚血負荷後5日目にスナネズミを1.5% halothane, N₂O 700 ml/min, O₂ 300 ml/minの吸入麻酔下で断頭し、脳を取り出した。取り出した脳は、視床前後で冠状切断し、2

～3日間、10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。その後、脳から海馬を含む3 mm厚の前額断面に切り出し、再び10%中性緩衝ホルマリン液で1日、固定した後、薄切切片を作成し、ヘマトキシリンーエオジン染色し病理標本を作成した。海馬CA1領域の左右0.5 mm幅の生存神経細胞数を計測し、1 mm幅あたりの海馬CA1生存細胞数を算出した。

{(海馬CA1右側0.5 mm幅の生存細胞数) × 2 + (海馬CA1左側0.5 mm幅の生存細胞数 × 2)} / 2

検体を投与しなかった群では、海馬CA1領域に正常な形態で生存する錐体神経細胞はほとんど無い。本発明化合物は末梢投与で神経細胞死を抑制し脳保護作用を示した(表3)。

表3 脳虚血モデルラットにおける脳保護作用

【表3】

実施例番号	投与量 (mg/Kg, 4回)	生存細胞数
1	10	178
27	5	71
49	10	63
71	10	88
79	10	43
113	10	21
114	10	45
121	5	41
154	10	87

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	マーク(参考)
A 6 1 K	31/4545	A 6 1 K	31/4545
	31/5377		31/5377
A 6 1 P	25/14	A 6 1 P	25/14
	25/16		25/16
	25/28		25/28
C 0 7 D	401/06	C 0 7 D	401/06
	401/14		401/14
	405/12		405/12
	409/14		409/14
	413/06		413/06
	413/12		413/12
	413/14		413/14
	417/12		417/12

F ターム(参考) 4C054 AA02 CC04 CC08 DD01 EE01
FF03 FF16
4C063 AA01 AA03 BB01 BB04 BB07
BB08 BB09 CC10 CC14 CC25
CC26 CC51 CC54 CC62 CC78
CC79 CC81 CC92 DD03 DD06
DD10
4C086 AA02 AA03 BC21 BC28 BC38
BC39 BC68 BC73 BC82 GA02
GA07 GA08 GA09 GA10 GA12
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15
ZA16